

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Původní žádost z roku 2000 podle čl. 4 odst. 8 písm. a) bodu II směrnice 65/65/EHS – bibliografie pro novou lékovou formu a sílu byla podpořena publikovanou literaturou o účinnosti lokálního diklofenaku a údaji z farmakokinetické a klinické studie (9702 SUV) navrhovaného přípravku ve formě 4% kožního spreje.

Společnost MIKA Pharma GmbH požádala, aby rozhodnutí o registraci přípravku Diclofenac Sodium Spray Gel 4% udělené Spojeným královstvím v roce 2001 a následně udělené v Estonsku, Irsku, Litvě, Lotyšsku, Maďarsku, Rakousku a Slovinsku bylo uznáno v Itálii, Německu a Španělsku v rámci „druhé vlny“ postupu vzájemného uznávání (MRP).

Žádost, na kterou se vztahuje tento postup, se tedy týká postupu vzájemného uznávání opakovaného použití (UK-H-0563-001-E-002) pro kožní sprej obsahující 4 % diklofenaku ve formě roztoku (PL 18017/0006) se Spojeným královstvím jako referenčním členským státem a Itálií, Německem a Španělskem jako dotčenými členskými státy.

Dne 29. března 2018 byl 60. den postupu skupiny CMDh, a vzhledem k tomu, že dva členské státy vznesly obavy týkající se možného závažného rizika pro veřejné zdraví, které souvisí s nedostatečnou účinností konkrétního přípravku ve formě 4% gelu ve spreji a nedostatečnými odkazy na literaturu, zejména ve vztahu k jiným lokálním přípravkům obsahujícím diklofenak (včetně přípravku Voltarol Emulgel), u nichž byla dostatečně prokázána účinnost i bezpečnost, referenční členský stát předložil záležitost dne 5. dubna 2018 k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o posouzení dopadu vznesených námitek, které se týkají možného závažného rizika pro veřejné zdraví.

Návrhy žadatele v rámci postupu přezkoumání zahrnují údaje z literatury a diskuze o aspektech kvality, klinické farmakologie, klinické účinnosti a klinické bezpečnosti.

Kvalita

Kvalitativní srovnání je založeno na složení, stupni ionizace a úplné rozpustnosti léčivé látky. Síla navrhovaného kožního spreje je sice 4 %, kdežto u přípravku Emulgel se jedná o 1 % nebo 2 %, avšak tento rozdíl byl v případě kožního spreje navržen tak, aby bylo místním tkáním dodáno podobné množství diklofenaku jako v případě přípravku Emulgel.

Klinická farmakologie

Plazmatické a tkáňové farmakokinetické údaje přípravku Spray Gel u zdravých dobrovolníků a pacientů s akutním zánětem byly porovnávány s údaji o přípravku Voltaren Sodium Gel a Voltaren Emulgel. Většina těchto údajů představuje vzájemné porovnání studií, které jsou ovlivněny odlišnými dávkami a metodami, a proto z těchto porovnání různých studií nelze vyvodit žádné konkrétní závěry. Ze studií nicméně soustavně vyplývá, že po aplikaci gelu ve spreji byly v místě působení zaznamenány měřitelné hladiny diklofenaku jak při systémové expozici, tak při lokální expozici (v podkožní a svalové tkáni). Jediné srovnávací údaje v rámci jedné studie, které jsou k dispozici, pocházejí ze studie Martina a kol. z roku 1997, která prokázala, že systémová absorpce je u přípravků Spray Gel a Emulgel srovnatelná, nicméně nelze vyvodit žádný závěr o rovnocennosti přípravků a klinickém významu systémové absorpce. V číselném vyjádření je expozice přípravku Spray Gel nižší než u přípravku Emulgel a vliv expozice na účinnost nelze přesně určit. Systémová expozice je však dostatečně nízká na to, aby profil nežádoucích účinků pozorovaný u perorálních nebo jiných systémově podávaných nesteroidních antirevmatik nebyl považován za problematický.

Klinická účinnost

Žadatel zahrnul přehled studie Predel 2013 [před publikací označovanou jako studie 9702SUV] o účinnosti přípravku Spray Gel při akutním poranění kotníku. Stanovená primární odpověď u cílového ukazatele, vyjádřená jako zmírnění otoku alespoň o 50 % během 10 dnů léčby v „souboru pro celkovou analýzu“ (FAS), byla dosažena u 87 z 97 pacientů léčených diklofenakovým gelem ve spreji (89,7 %) ve srovnání s 74 z 94 pacientů léčených placebem (78,7 %); $p = 0,0292$ (jednostranné) a $p = 0,0477$ (oboustranné). Studie byla navržena tak, aby prokázala vyšší účinnost s jednostrannou úrovní významnosti 5 %, avšak v současnosti je požadavek na jednostrannou úroveň významnosti 2,5 %, již studie nemohla dosáhnout.

Účinky byly pozorovány v souvislosti s kritickým sekundárním cílovým ukazatelem na vizuální analogové stupnici spontánní bolesti. Rozdíl v mediánu skóre vizuální analogové stupnici spontánní bolesti byl 8 mm 3.–4. den a 4,6 mm 7.–8. den. Konkrétně se jedná o nejvýznamnější cílový ukazatel, kterým je bolest. Tuto studii však nelze považovat za potvrzující důkaz o účinnosti přípravku Spray Gel, jelikož primární cílový ukazatel není validován a statistická analýza nesplňuje regulační požadavky. Studie může být nicméně s ohledem na účinnost považována za podpůrnou k vyvození závěru, že přípravek Spray Gel má příznivé účinky, v kontextu této bibliografické žádosti.

Žadatel rovněž přezkoumal dostupnou publikovanou literaturu o klinických studiích lokálního použití diklofenaku, která zahrnuje studii účinků přípravku Emulgel na bolest kloubů (Predel 2012), studii náplasti s obsahem diklofenak hydroxyethylpyrrolidinu, náplasti s heparinem nebo placebo náplasti (Constantino, C. a kol. 2011) a nekontrolovanou studii gelu s obsahem diklofenak hydroxyethylpyrrolidinu. Všechny tyto studie poskytují důkazy o relativně nízké účinnosti registrovaných lokálních přípravků obsahujících diklofenak, z nichž nejvýznamnější je studie Predel 2012 přípravku Emulgel. Vzhledem k tomu, že data o systémové a lokální expozici přípravku Emulgel jsou k dispozici pro srovnání s přípravkem Spray Gel, držitel rozhodnutí o registraci odvodil účinnost přípravku Emulgel pro přípravek Spray Gel na základě srovnání studií s cílovými ukazateli účinnosti, které jsou však zkresleny v důsledku rozdílů ve studijních metodách a populacích. Ačkoli je třeba konstatovat, že účinnost přípravku Emulgel nelze přímo připisovat přípravku Diclofenac Sodium Spray Gel 4%, je zároveň odůvodněné předpokládat, že přípravek Diclofenac Sodium Spray Gel 4% má příznivé účinky – na základě podpůrné studie Predel 2013, srovnání farmakokinetiky a srovnání studií – , a to v podobném rozmezí, které bylo pozorováno u jiných lokálních přípravků obsahujících diklofenak.

Klinická bezpečnost

Výbor CHMP souhlasil s tím, že lokální nesteroidní antirevmatika, včetně přípravku Diclofenac Sodium Spray Gel 4%, mají prokázanou bezpečnost po dobu více než 10 let, což je podpořeno jejich nízkou systémovou biologickou dostupností ve srovnání s např. perorálními lékovými formami. Zejména jejich užívání a náhrada za perorální a jiná systémově podávaná nesteroidní antirevmatika s ohledem na dostupné údaje o bezpečnosti významně přispívají k dobrému zdraví pacientů, což podporuje výrazně nižší riziko potenciálně závažných nežádoucích účinků ve srovnání se systémově podávanými přípravky obsahujícími diklofenak.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Celkově vzato veškeré vědecké důkazy podporují konstatování, že přípravek Diclofenac Sodium Spray Gel 4% má přijatelný profil bezpečnosti a účinnosti. Výbor CHMP se proto většinou shodl na tom, že poměr přínosů a rizik přípravku Diclofenac Sodium Spray Gel 4% je příznivý.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zohlednil veškeré údaje předložené žadatelem v souvislosti s námitkami vznesenými ohledně možného závažného rizika pro veřejné zdraví. Výbor vzal v úvahu dostupné údaje předložené na podporu používání kožního spreje Diclofenac Sodium Spray Gel 4% ve formě roztoku a souvisejících názvů, které zahrnovaly srovnání kvalitativních aspektů s registrovanými lokálními přípravky obsahujícími diklofenak a literaturu týkající se farmakokinetiky (lokální a systémové), jakož i údaje o účinnosti a bezpečnosti,
- výbor měl za to, že veškeré předložené údaje odůvodňují účinnost použitého léčivého přípravku a odkazují na literaturu, zejména na stávající údaje o lokálních přípravcích obsahujících diklofenak včetně přípravku Voltarol Emulgel.

Výbor se tudíž domnívá, že poměr přínosů a rizik kožního roztoku Diclofenac Sodium Spray Gel 4% ve formě roztoku a souvisejících názvů je příznivý, a proto doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.