

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den oprindelige ansøgning i 2000, der blev indsendt i henhold til artikel 4, stk. 8, litra a), nr. ii), i direktiv 65/65/EØF (bibliografisk dokumentation for ny lægemiddelform og styrke), var understøttet af publiceret litteratur vedrørende virkningen af topisk diclofenac samt af farmakokinetiske data og data fra et klinisk studie (9702 SUV) af den omhandlede hudsprayformulering 4 %.

MIKA Pharma GmbH har anmodet om, at den markedsføringstilladelse for Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, som Det Forenede Kongerige udstedte i 2001, og som efterfølgende blev udstedt af Østrig, Estland, Ungarn, Irland, Letland, Litauen og Slovenien, også anerkendes i Tyskland, Italien og Spanien som led i "anden bølge" af en gensidig anerkendelsesprocedure.

Den ansøgning, der er omfattet af denne indbringelsesprocedure, angår således en gentagen gensidig anerkendelsesprocedure (UK-H-0563-001-E-002) for diclofenacnatrium-hudspray 4 %, opløsning (PL 18017/0006) med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat og Italien, Spanien og Tyskland som berørte medlemsstater.

Dag 60 i CMDh-proceduren var den 29. marts 2018, og da to medlemsstater har givet udtryk for betænkelighed vedrørende en mulig alvorlig risiko for folkesundheden relateret til manglende effekt af den omhandlede spraygel 4 % og utilstrækkelig anknytning til litteraturen, navnlig hvad angår andre topiske diclofenac-formuleringer (herunder Voltarol Emulgel), for hvilke det anerkendes, at der foreligger tilstrækkelig evidens for virkning og sikkerhed, indledte referencemedlemsstaten (Det Forenede Kongerige) den 5. april 2018 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, og anmodede CHMP om at vurdere de fremsatte indvendinger vedrørende en mulig alvorlig risiko for folkesundheden.

Det materiale, som ansøgeren har indsendt i forbindelse med indbringelsesproceduren, omfatter data fra litteraturen og drøftelser af kvalitet, klinisk farmakologi, klinisk virkning og klinisk sikkerhed.

Kvalitet

Den kvalitetsrelaterede sammenligning er baseret på sammensætning, graden af ionisering og det aktive stofs fuldstændige opløselighed. Selvom styrken af den omhandlede hudspray er 4 %, sammenholdt med 1 % eller 2 % for Emulgel, er denne højere styrke i hudsprayen designet til at levere samme mængde diclofenac til det lokale væv som Emulgel.

Klinisk farmakologi

Farmakokinetiske data for plasma og væv ved brug af den omhandlede spraygel hos raske forsøgspersoner samt hos patienter med akut inflammation er blevet sammenlignet med dataene for Voltaren Sodium Gel og Voltaren Emulgel. De fleste af dataene er sammenligninger på tværs af studier, hvor der er anvendt forskellige doser og metoder; der kan således ikke drages solide konklusioner ud fra disse sammenligninger. Ikke desto mindre er der på tværs af studierne konsistent rapporteret om målbare niveauer af diclofenac efter anvendelse af spraygelen, både ved systemisk eksponering og topisk eksponering på indvirkningsstedet (subkutant væv og muskelvæv). De eneste tilgængelige komparative data fra ét og samme studie kommer fra studiet Martin *et al.* 1997, og de viste, at den systemiske absorption er sammenlignelig for Spraygel og Emulgel, men der kan ikke drages nogen konklusion om ækvivalens, endsige den kliniske relevans af den systemiske absorption. Numerisk set er eksponeringen for Spraygel lavere end for Emulgel, og dens betydning for effekten kan ikke fastslås nøjagtigt. Den systemiske eksponering er dog så lav, at den bivirkningsprofil, der ses ved oralt eller på anden vis systemisk administrerede NSAID'er, ikke er problematisk.

Klinisk virkning

Ansøgeren medsendte en gennemgang af Predel 2013-studiet [før publicering benævnt studie 9702SUV], der undersøgte virkningen af Spraygel ved akut ankelskade. Det definerede primære effektmål, dvs. respons i form af et fald i hævelsen på mindst 50 % i løbet af 10 dages behandling for det fulde analysesæt (FAS), blev opnået hos 87 ud af 97 patienter, der fik diclofenac-spraygel (89,7 %), sammenholdt med 74 ud af 94 patienter, der fik placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (ensidet) og $p = 0,0467$ (tosidet). Studiet var designet og havde styrke til at påvise superioritet med et signifikansniveau på 5 % (ensidet), men det aktuelle krav er nu et signifikansniveau på 2,5 % (ensidet), hvilket studiet ikke opnåede.

Der sås en effekt, hvad angår det kritiske sekundære effektmål (spontane smerter målt på en VAS-skala). Forskel i median VAS-score: 8 mm på dag 3-4 og 4,6 mm på dag 7-8. Det væsentligste effektmål var graden af smerte. Studiet kan imidlertid ikke anses for at give bekræftende evidens for Spraygels virkning, da det primære effektmål ikke valideres, og da den statistiske analyse ikke opfylder de regulatoriske krav. Studiet kan dog godt anses for at understøtte, at Spraygel har gavnlig aktivitet, i forbindelse med denne bibliografi-baserede ansøgning.

Ansøgeren har også gennemgået den tilgængelige litteratur om publicerede kliniske forsøg med topisk diclofenac, der omfatter et studie af Emulgel-anvendelse ved ledsmerter (Predel 2012), et studie af brugen af diclofenac-hydroxyethylpyrrolidin-plaster (DHEP-plaster), heparin-plaster eller placebo-plaster (Constantino C et al. 2011) samt et ukontrolleret studie af DHEP-gel. Alle disse studier giver evidens for en beskeden virkning ved godkendte topiske diclofenac-formuleringer, idet det mest robuste studie er Predel 2012-studiet af Emulgel. Da der foreligger data for systemisk og topisk Emulgel-eksponering, der kan sammenholdes med Spraygel, har indehaveren af markedsføringstilladelsen endvidere overført virkningen af Emulgel til Spraygel baseret på en sammenligning af effektmålene på tværs af flere studier, der dog må anses for at være *confounder*-præget som følge af forskelle i studiernes metoder og populationer. Mens det anerkendes, at virkningen af Emulgel ikke kan overføres direkte til Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, er det dog også rimeligt at udlede, at Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % har gavnlig effekt i samme udstrækning som andre topiske diclofenac-produkter, jf. det understøttende Predel 2013-studie, farmakokinetiske sammenligninger og sammenligninger på tværs af studier.

Klinisk sikkerhed

CHMP anerkender, at topiske NSAID'er, herunder Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, har udvist stabil sikkerhed gennem en periode på over 10 år, hvilket understøttes af deres lave systemiske biotilgængelighed sammenholdt med f.eks. orale lægemiddelformer. Det vurderes navnlig, at anvendelsen af topiske NSAID'er og det faktum, at de erstatter orale og andre systemisk administrerede NSAID'er, i betydeligt omfang bidrager til patienternes trivsel, jf. de tilgængelige sikkerhedsdata, hvilket understøtter en markant lavere risiko for potentielt alvorlige bivirkninger sammenholdt med systemisk administrerede diclofenac-holdige produkter.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Sammenfattende kan det siges, at den videnskabelige evidens samlet set viser, at Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % har en acceptabel sikkerheds- og virkningsprofil. Med en flertalsafgørelse fandt CHMP derfor, at benefit/risk-forholdet for Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % er positivt.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget vurderede alle de data, som ansøgeren havde fremsendt, i forhold til indvendingerne vedrørende en mulig alvorlig risiko for folkesundheden. Udvalget gennemgik de tilgængelige data, der var indsendt til understøttelse af brug af hudsprayeren Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, opløsning, og relaterede navne, herunder en sammenligning af kvalitetsaspekter i forhold til godkendte topiske diclofenac-produkter samt litteratur, der omfattede farmakokinetiske data (ved lokal og systemisk anvendelse) samt effekt- og sikkerhedsdata.
- Udvalget vurderede, at de samlede indsendte data godtgjorde virkningen af det omhandlede lægemiddel, herunder anknytningen til litteraturen, navnlig hvad angår eksisterende data om topiske diclofenac-formuleringer, herunder Voltarol Emulgel-formuleringer.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for hudsprayeren Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, opløsning, og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse. Produktinformationen fastholdes i den endelige version som aftalt under koordinationsgruppens sagsbehandling, jf. bilag 3 til CHMP's udtalelse.