

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der ursprüngliche Antrag gemäß Artikel 4.8 (a) (II) der Richtlinie 65/65/EWG aus dem Jahr 2000 — bibliographisch für neue Darreichungsform und -stärke, wurde durch veröffentlichte Literatur zur Wirksamkeit von topischem Diclofenac sowie Pharmakokinetik-Daten und Daten einer klinischen Studie (9702 SUV) mit der vorgeschlagenen Darreichungsform, einem 4%igen Spray zur Anwendung auf der Haut, gestützt.

Die MIKA Pharma GmbH beantragte, dass die im Jahr 2001 vom Vereinigten Königreich erteilte und nachfolgend von Estland, Irland, Lettland, Litauen Österreich, Slowenien und Ungarn erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen von Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 % auch in Deutschland, Italien und Spanien im Rahmen eines „zweite Welle“-Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (MRP) anerkannt wird.

Der Antrag, der Gegenstand dieser Befassung ist, betrifft daher ein weiteres Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (UK-H-0563-001-E-002) für Diclofenac-Natrium 4 % Spray zur Anwendung auf der Haut, Lösung (PL 18017/0006) mit dem Vereinigten Königreich als RMS und Italien, Spanien und Deutschland als betroffene Mitgliedstaaten.

Tag 60 des CMDh-Verfahrens war der 29. März 2018, und da zwei Mitgliedstaaten Bedenken hinsichtlich einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit (PSRPH) im Zusammenhang mit einer mangelnden Wirksamkeit des spezifischen 4%igen Sprühgel-Arzneimittels und der unzureichenden Überbrückung zur Literatur äußerten, insbesondere bezüglich anderer topischer Diclofenac-Formulierungen (einschließlich Voltarol-Emulgel), für die anerkannt wurde, dass ausreichende Nachweise für Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen, hat der Referenzmitgliedstaat (Vereinigtes Königreich) am 5. April 2018 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet und den CHMP aufgefordert, die Auswirkungen der erhobenen Einwände, nach denen eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit besteht, zu bewerten.

Die im Rahmen des Befassungsverfahrens eingereichten Unterlagen des Antragstellers umfassen Literaturdaten und Erörterungen zu den Themen Qualität, klinische Pharmakologie, klinische Wirksamkeit und klinische Sicherheit.

Qualität

Der qualitative Vergleich basiert auf der Zusammensetzung, dem Ionisationsgrad und der vollständigen Löslichkeit des Wirkstoffs. Obwohl die Konzentration des vorgeschlagenen Sprays zur Anwendung auf der Haut 4 % beträgt, im Vergleich zur Konzentration von Emulgel, die 1 % oder 2 % beträgt, wurde dieser Konzentrationsunterschied bei dem Spray zur Anwendung auf der Haut so gestaltet, dass eine ähnliche Menge an Diclofenac an lokale Gewebe abgegeben wird wie dies mit Emulgel der Fall ist.

Klinische Pharmakologie

Die pharmakokinetischen (PK) Plasma- und Gewebedaten für das Sprühgel bei gesunden Probanden und Patienten mit akuter Entzündung werden mit denen von Voltaren-Natrium-Gel und Voltaren-Emulgel verglichen. Bei den meisten Daten handelt es sich um studienübergreifende Vergleiche, die durch unterschiedliche Dosen und Methoden beeinträchtigt werden, so dass aus diesen studienübergreifenden Vergleichen keine stichhaltigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Dennoch ist in allen Studien durchgängig zu beobachten, dass nach der Anwendung des Sprühgels sowohl bei systemischer als auch bei topischer Exposition (Unterhaut- und Muskelgewebe) am Wirkungsort messbare Diclofenac-Werte berichtet wurden. Die einzigen verfügbaren Vergleichsdaten innerhalb einer Studie stammen aus der Studie Martin et al. 1997, die ergeben hat, dass die systemische Absorption des Sprühgels mit der von Emulgel vergleichbar ist. Eine Schlussfolgerung

hinsichtlich der Äquivalenz – und der klinischen Relevanz der systemischen Absorption – kann jedoch nicht gezogen werden. Numerisch gesehen ist die Exposition gegenüber dem Sprühgel geringer als die gegenüber Emulgel und ihr Einfluss auf die Wirksamkeit lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen. Die systemische Exposition ist jedoch so gering, dass das Nebenwirkungsprofil, das bei oralen oder anderen systemisch verabreichten NSAR beobachtet wird, kein Problem darstellt.

Klinische Wirksamkeit

Der Antragsteller legte eine Auswertung der Studie Predel 2013 [Vorveröffentlichung, zuvor bekannt als Studie 9702SUV] zur Wirksamkeit von Sprühgel bei akuten Sprunggelenkverletzungen vor. Der definierte primäre Endpunkt für das Ansprechen, ausgedrückt als eine Abnahme der Schwellung um mindestens 50 % während 10 Behandlungstagen für die „Analysegesamtgruppe“ (FAS), wurde bei 87/97 (89,7 %) mit Diclofenac-Sprühgel behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 74/94 (78,7 %) Patienten, die mit Placebo behandelt wurden; $p = 0,0292$ (einseitig) und $p = 0,0467$ (zweiseitig). Die Studie war konzipiert und ausgelegt, um bei einem Signifikanzniveau von 5 % (einseitig) Überlegenheit zu zeigen, aber gemäß aktuellen Anforderungen muss mittlerweile ein Signifikanzniveau von 2,5 % (einseitig) erreicht werden, was mit der Studie nicht gelang.

Eine Wirkung wurde in Bezug auf den wichtigen sekundären Endpunkt Spontanschmerz auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet. Der Unterschied im medianen VAS-Score betrug 8 mm an Tag 3-4 und 4,6 mm an Tag 7-8. Insbesondere der Endpunkt, der hauptsächlich von Interesse war, nämlich Schmerz. Diese Studie kann jedoch nicht als bestätigender Nachweis für die Wirksamkeit des Sprühgels angesehen werden, da der primäre Endpunkt nicht validiert ist und die statistische Analyse nicht den behördlichen Anforderungen entspricht. Im Rahmen dieses bibliografischen Antrags kann die Studie jedoch als unterstützender Beleg für die Wirksamkeit angesehen werden, um daraus zu schließen, dass das Sprühgel eine positive Wirkung hat.

Der Antragsteller hat außerdem die verfügbare veröffentlichte Literatur zu klinischen Studien mit topischem Diclofenac ausgewertet, darunter eine Studie über die Wirkungen von Emulgel bei Gelenkschmerzen (Predel 2012), eine Studie zu DHEP (Diclofenac-Hydroxyethylpyrrolidin-Pflaster), Heparin-Pflaster oder Placebo-Pflaster (Constantino C et al. 2011) sowie eine unkontrollierte Studie zu DHEP-Gel. Alle diese Studien liefern Belege für eine mäßige Wirksamkeit der zugelassenen topischen Diclofenac-Formulierungen, wobei die Studie Predel 2012 mit Emulgel die aussagekräftigste ist. Da die Daten einer systemischen und topischen Exposition gegenüber Emulgel für den Vergleich mit dem Sprühgel zur Verfügung stehen, überbrückte der Zulassungsinhaber die Wirksamkeit von Emulgel auf das Sprühgel auf der Grundlage eines studienübergreifenden Vergleichs der Endpunkte für die Wirksamkeit, die jedoch durch Unterschiede bei den Studienmethoden und -populationen verzerrt sind. Obwohl anerkannt wird, dass die Wirksamkeit von Emulgel nicht direkt auf Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 % bezogen werden kann, kann andererseits auf der Grundlage der unterstützenden Studie von Predel 2013, PK-Vergleichen und studienübergreifenden Vergleichen vernünftigerweise davon ausgegangen werden, dass Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 % eine positive Wirkung hat, die mit der anderer topischer Diclofenac-haltiger Arzneimittel vergleichbar ist.

Klinische Sicherheit

Der CHMP stimmte zu, dass topische NSAR, einschließlich Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 %, eine nachgewiesene Sicherheitsbilanz über einen Zeitraum von weit mehr als 10 Jahren aufweisen, die durch ihre geringe systemische Bioverfügbarkeit im Vergleich zu z. B. oralen Darreichungsformen untermauert wird. Insbesondere ihre Verwendung und die Tatsache, dass sie orale und andere, systemisch verabreichte NSAR substituieren, tragen angesichts der verfügbaren Sicherheitsdaten, die ein deutlich geringeres Risiko für potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen im Vergleich zu

systemisch verabreichten Diclofenac-haltigen Arzneimitteln belegen, wesentlich zum Wohlergehen der Patienten bei.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Gesamtheit der wissenschaftlichen Erkenntnisse die Tatsache stützt, dass Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 % ein akzeptables Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweist. Daher stimmte der CHMP per Mehrheitsbeschluss zu, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 % positiv ist.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Gesamtheit aller vom Antragsteller eingereichten Daten im Zusammenhang mit den erhobenen Einwänden bezüglich einer potenziell schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit. Der Ausschuss prüfte die verfügbaren Daten, die zur Stützung der Anwendung von Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 %, Spray zur Anwendung auf der Haut, Lösung, und den zugehörigen Bezeichnungen vorgelegt wurden, einschließlich eines Vergleichs der Qualitätsaspekte in Bezug auf zugelassene topische Diclofenac-haltige Arzneimittel, sowie der Literatur, die die Bereiche Pharmakokinetik (lokal und systemisch) sowie Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten abdeckt.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Gesamtheit der eingereichten Daten sowie die Überbrückung auf die Fachliteratur, insbesondere auf die vorhandenen Daten für topische Diclofenac-Formulierungen, einschließlich Voltarol-Emulgel-Formulierungen, die Wirksamkeit des beantragten Arzneimittels rechtfertigt.

Der Ausschuss war daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Diclofenac-Natrium Sprühgel 4 %, Spray zur Anwendung auf der Haut, Lösung, und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.