

Παράρτημα Ι Ι
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στην αρχική αίτηση που υποβλήθηκε το 2000, δυνάμει του άρθρου 4 παράγραφος 8 στοιχείο α) σημείο II της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ - βιβλιογραφικά δεδομένα για φαρμακοτεχνικές μορφές και περιεκτικότητες, η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων δικλοφενάκης για τοπική χρήση υποστηρίχθηκε με δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, δεδομένα φαρμακοκινητικής και δεδομένα από μια κλινική μελέτη (9702 SUV) για το προτεινόμενο δερματικό σκεύασμα ψεκασμού 4%.

Το 2001, η MIKA Pharma GmbH αιτήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τη γέλη ψεκασμού νατριούχου δικλοφενάκης 4% στο ΗΒ και, επακολούθως, στην Αυστρία, την Εσθονία, την Ουγγαρία, την Ιρλανδία, τη Λετονία, τη Λιθουανία και τη Σλοβενία, καθώς και την αναγνώριση από τη Γερμανία, την Ιταλία και την Ισπανία, στο πλαίσιο ενός «δεύτερου κύματος» αμοιβαίας αναγνώρισης.

Η αίτηση που αποτελεί αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής αφορά τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης (UK-H-0563-001-E-002) επαναλαμβανόμενης χρήσης του δερματικού διαλύματος ψεκασμού νατριούχου δικλοφενάκης 4% (PL 18017/0006), με το ΗΒ ως κράτος μέλος αναφοράς και την Ιταλία, την Ισπανία και τη Γερμανία ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Η ημέρα 60 της διαδικασίας της CMDh ήταν η 29η Μαρτίου 2018 και, καθώς δύο κράτη μέλη ήγειραν ανησυχίες σχετικά με τους δυνητικούς σοβαρούς κινδύνους για τη δημόσια υγεία που σχετίζονταν με την έλλειψη αποτελεσματικότητας του συγκεκριμένου προϊόντος ψεκαζόμενης γέλης 4% και την ανεπαρκή σύνδεση της βιβλιογραφίας, ειδικότερα με άλλα τοπικής χρήσης σκευάσματα δικλοφενάκης (περιλαμβανομένου του Voltarol Emulgel) για τα οποία έχουν αναγνωριστεί επαρκείς αποδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, το κράτος μέλος αναφοράς (ΗΒ) κίνησε στις 5 Απριλίου 2018 διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ζητώντας από την CHMP να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ενστάσεων που εγέρθηκαν σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.

Στις απαντήσεις του ο αιτών, στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής, παρουσίασε βιβλιογραφικά δεδομένα και συζητήσεις για θέματα ποιότητας, κλινικής φαρμακολογίας, κλινικής αποτελεσματικότητας και κλινικής ασφάλειας.

Ποιότητα

Η ποιοτική σύγκριση βασίζεται στη σύνθεση, τον βαθμό ιοντισμού και την πλήρη διαλυτότητα της δραστικής ουσίας. Παρότι η περιεκτικότητα του προτεινόμενου δερματικού εκνεφώματος είναι 4% σε σύγκριση με το γαλάκτωμα- γέλη (Emulgel), στο οποίο είναι 1% ή 2%, η διαφορά αυτή στο δερματικό εκνέφωμα σχεδιάστηκε για να παρέχει παρόμοια ποσότητα δικλοφενάκης στους τοπικούς ιστούς με το γαλάκτωμα-γέλη.

Κλινική φαρμακολογία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της ψεκαζόμενης γέλης (SprayGel) που μετρήθηκαν στο πλάσμα και τους ιστούς υγιών εθελοντών και ασθενών με οξεία φλεγμονή συγκρίθηκαν με εκείνα του Voltaren Sodium Gel και Voltaren Emulgel. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από συγκρίσεις μεταξύ μελετών οι οποίες διαφέρουν ως προς τις δόσεις και μεθόδους και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να εξαχθούν βάσιμα συμπεράσματα από αυτές. Παρόλα αυτά, σε όλες τις μελέτες αναφέρονται συστηματικά συγκρίσιμα επίπεδα δικλοφενάκης μετά την εφαρμογή ψεκαζόμενης γέλης τόσο με συστηματική όσο και τοπική έκθεση (υποδόριοι ιστοί και μυϊκοί ιστοί) στο σημείο εφαρμογής. Τα μόνα διαθέσιμα συγκριτικά δεδομένα από την ίδια μελέτη προέρχονται από τη μελέτη Martin et al. 1997, τα οποία υποδηλώνουν ότι η συστηματική απορρόφηση είναι συγκρίσιμη για την ψεκαζόμενη γέλη (Spraygel) και το γαλάκτωμα-γέλη (Emulgel), αλλά δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την ισοδυναμία και την κλινική συνάφεια της συστηματικής απορρόφησης. Αριθμητικά, η έκθεση στην ψεκαζόμενη γέλη είναι μικρότερη από το γαλάκτωμα-γέλη και η επίδρασή της στην αποτελεσματικότητα δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί με ακρίβεια.

Ωστόσο, η συστημική έκθεση είναι αρκετά χαμηλή και, ως εκ τούτου, η εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρείται με τα πόσιμα ή άλλα συστημικά χορηγούμενα ΜΣΑΦ δεν παρουσιάζει προβλήματα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ο αιτών συμπεριέλαβε μια επισκόπηση της μελέτης Predel 2013 [παλαιότερη προδημοσίευση γνωστή ως μελέτη 9702SUV] σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ψεκαζόμενης γέλης στον οξύ τραυματισμό του αστραγάλου. Η καθορισμένη απόκριση στο πρωτεύον τελικό σημείο, εκφρασμένη ως μείωση του οιδήματος κατά τουλάχιστον 50% κατά τη διάρκεια των 10 ημερών θεραπείας για την πλήρη ομάδα ανάλυσης παρατηρήθηκε σε 87/97 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ψεκαζόμενη γέλη δικλοφενάκης (89,7%) σε σύγκριση με 74/94 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (78,7%), $p = 0,0292$ (μονόπλευρος έλεγχος) και $p = 0,0467$ (αμφίπλευρος έλεγχος). Η μελέτη σχεδιάστηκε και εκπονήθηκε για την κατάδειξη της ανωτερότητας του μονόπλευρου ελέγχου στο σημαντικό επίπεδο του 5%, αλλά οι ισχύουσες απαιτήσεις καθορίζουν ως σημαντικό επίπεδο το 2,5% για τον μονόπλευρο έλεγχο, το οποίο δεν επιτυγχάνεται στη μελέτη.

Επίδραση παρατηρήθηκε στο κρίσιμο δευτερεύον τελικό σημείο της οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) του αυθόρμητου πόνου. Η διαφορά στη μέση βαθμολογία οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) ήταν 8 mm την ημέρα 3-4 και 4,6mm την ημέρα 7-8. Ειδικότερα, το τελικό σημείο βασικού ενδιαφέροντος ήταν ο πόνος. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι παρέχει στοιχεία επιβεβαιωτικά της αποτελεσματικότητας της ψεκαζόμενης γέλης καθώς το πρωτεύον τελικό σημείο δεν είναι επικυρωμένο και η στατιστική ανάλυση δεν πληροί τις κανονιστικές απαιτήσεις. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη μπορεί να θεωρηθεί ότι υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα και, συνεπώς, την ευεργετική δράση της ψεκαζόμενης γέλης στο πλαίσιο της παρούσας βιβλιογραφικής αίτησης.

Ο αιτών εξέτασε επίσης τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών για τα σκευάσματα δικλοφενάκης τοπικής χρήσης, στα οποία περιλαμβάνονται μια μελέτη για τις επιδράσεις του γαλακτώματος-γέλης στον πόνο των αρθρώσεων (Predel 2012), μια μελέτη για τα έμπλαστρα DHEP (έμπλαστρα υδροξυ-αιθυλο-πυρρολιδίνης δικλοφενάκης), τα έμπλαστρα ηπαρίνης ή τα έμπλαστρα εικονικού φαρμάκου (Constantino C et al. 2011), καθώς και μια μη ελεγχόμενη μελέτη με γέλη DHEP. Από όλες αυτές τις μελέτες προέκυψαν στοιχεία σχετικά με τη μέτρια αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων σκευασμάτων δικλοφενάκης τοπικής χρήσης εκ των οποίων η πιο αξιόπιστη είναι η μελέτη Predel 2012 με το γαλάκτωμα-γέλη. Επιπλέον, καθώς τα δεδομένα συστημικής και τοπικής έκθεσης του γαλακτώματος-γέλης διατίθενται προς σύγκριση με την ψεκαζόμενη γέλη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας συνέδεσε την αποτελεσματικότητα του γαλακτώματος-γέλης με την ψεκαζόμενη γέλη με βάση τη σύγκριση των τελικών σημείων αποτελεσματικότητας όπως προέκυψαν από διάφορες μελέτες, τα οποία ωστόσο συγχέονται λόγω των διαφορών στις μεθόδους των μελετών και στους πληθυσμούς. Παρ' όλα αυτά, ενώ αναγνωρίζεται ότι η αποτελεσματικότητα του γαλακτώματος-γέλης δεν μπορεί να αποδοθεί απευθείας στην ψεκαζόμενη γέλη νατριούχου δικλοφενάκης 4 %, είναι επίσης εύλογο να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η ψεκαζόμενη γέλη νατριούχου δικλοφενάκης 4 % έχει θετική επίδραση με βάση την υποστηρικτική μελέτη Predel 2013, τις συγκρίσεις της φαρμακοκινητικής και τις συγκρίσεις μεταξύ μελετών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται για άλλα προϊόντα δικλοφενάκης τοπικής χρήσης.

Κλινική ασφάλεια

Η CHMP συμφώνησε ότι τα τοπικά ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένης της ψεκαζόμενης γέλης νατριούχου δικλοφενάκης 4 %, έχουν αποδεδειγμένο ιστορικό ασφάλειας για περισσότερα από 10 έτη, γεγονός που υποστηρίζεται από τη χαμηλή συστημική βιοδιαθεσιμότητά τους σε σύγκριση, για παράδειγμα, με τις πόσιμες φαρμακευτικές μορφές. Ειδικότερα, η χρήση τους και η υποκατάσταση των πόσιμων και άλλων συστημικά χορηγούμενων ΜΣΑΦ συμβάλλει τα μέγιστα στην ευεξία των ασθενών, λαμβανομένων

υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, τα οποία υποστηρίζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τα συστηματικά χορηγούμενα προϊόντα που περιέχουν δικλοφενάκη.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Συνοπτικά, το σύνολο των επιστημονικών δεδομένων υποστηρίζει ότι η ψεκαζόμενη γέλη νατριούχου δικλοφενάκης 4 % έχει αποδεκτή εικόνα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε κατά πλειοψηφία, ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της ψεκαζόμενης γέλης νατριούχου δικλοφενάκης 4 % είναι θετική.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων τα οποία υπέβαλε ο αιτών αναφορικά με τις ενστάσεις που εγέρθηκαν ως προς το ότι το φαρμακευτικό προϊόν ενέχει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Η επιτροπή εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν προς στήριξη της χρήσης της ψεκαζόμενης γέλης νατριούχου δικλοφενάκης 4 %, δερματικού διαλύματος ψεκασμού και των λοιπών εμπορικών ονομασιών, στα οποία συμπεριλήφθηκαν μια σύγκριση ζητημάτων ποιότητας σε σχέση με εγκεκριμένα σκευάσματα δικλοφενάκης τοπικής χρήσης, καθώς και βιβλιογραφία που αφορά τη φαρμακοκινητική (τοπική και συστηματική) αλλά και δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.
- Η επιτροπή διατύπωσε την άποψη ότι το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων δικαιολογούν την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία υποβλήθηκε αίτηση, καθώς και τη σύνδεση με τη βιβλιογραφία, ειδικότερα τα υφιστάμενα δεδομένα για τα σκευάσματα δικλοφενάκης τοπικής χρήσης, περιλαμβανομένων των σκευασμάτων Voltarol Emulgel.

Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ψεκαζόμενης γέλης νατριούχου δικλοφενάκης 4 %, δερματικό διάλυμα ψεκασμού, και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας(ων) κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνωμοδότησης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν ως έχουν στην τελική έκδοση που συντάχθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας της ομάδας συντονισμού, όπως αυτή παρατίθεται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP.