

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

### *Baggrund*

Diotop 75 mg/20 mg er en fastdosiskombination bestående af diclofenacnatrium og omeprazol. Hver kapsel med modificeret udløsning indeholder 75 mg diclofenacnatrium (25 mg som enteropellets og 50 mg som depotpellets) og 20 mg omeprazol (enteropellets). Den ansøgte indikation er: symptomatisk behandling af reumatoid arthritis, osteoarthritis og ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, der har risiko for at udvikle NSAID-associeret mavesår og/eller sår i tolvfingertarmen, og som er tilstrækkeligt regulerede med diclofenac og omeprazol.

Ansøgeren, Temmler Pharma GmbH, indsendte i Tyskland en ansøgning om markedsføringstilladelse for Diotop 75 mg/20 mg hårde kapsler med modificeret udløsning i henhold til artikel 10b i direktiv 2001/83/EF. En decentraliseret procedure med Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat og Østrig, Estland, Litauen, Letland og Malta som berørte medlemsstater sluttede med et positivt resultat den 7. november 2016 (UK/H/6135/001/DC). Ansøgningen i henhold til den decentraliserede procedure blev trukket tilbage i Estland, Litauen, Malta og Letland under den nationale procedure. Denne indbringelsesprocedure vedrører lægemidlerne i Det Forenede Kongerige, Østrig og Tyskland.

I henhold til artikel 10b i direktiv 2001/83/EF bør der forelægges nye kliniske eller ikke-kliniske studier af kombinationen (dog ikke af de enkelte aktive stoffer). Imidlertid kan et kombineret dossier accepteres i henhold til Meddelelse til ansøgere, bind 2A, kapitel 1, pkt. 5.5<sup>1</sup>. Ansøgeren har fremlagt en gennemgang af litteraturen vedrørende brug af kombinationen af diclofenac og omeprazol. Ansøgeren henviser desuden til relevante kliniske retningslinjer.

Referencemedlemsstaten Det Forenede Kongerige finder, at den fremlagte evidens er tilstrækkelig til at understøtte sikkerheds- og effektprofilen for Diotop 75 mg/20 mg. Tyskland var imidlertid af den opfattelse, at denne specifikke kombination af diclofenac/omeprazol i de specifikke doser 75 mg/20 mg, administreret én gang dagligt, aldrig er blevet undersøgt i et publiceret studie, og at der ikke er genereret nye kliniske data. Tyskland fandt, at ekstrapolering på tværs af forskellige stoffer, doser og studier ikke kan anses for at være en acceptabel tilgang, og at sikkerheden ved og virkningen af Diotop 75 mg/20 mg ikke er tilstrækkeligt påvist.

Det bemærkes, at bioækvivalensen mellem den frie kombination af de godkendte referenceformuleringer af de enkelte bestanddele og den ansøgte fastdosiskombination er påvist, og der er ingen udestående betænkeligheder vedrørende kvalitet og ikke-kliniske problemstillinger.

### **Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering**

Diotop 75 mg/20 mg er beregnet til symptomatisk behandling af reumatoid arthritis, osteoarthritis og ankyloserende spondylitis hos voksne patienter, der har risiko for at udvikle NSAID-associeret sår i mavesækken og/eller tolvfingertarmen, og som er tilstrækkeligt regulerede med diclofenac og omeprazol.

Bioækvivalens er påvist mellem Diotop 75 mg/20 mg og den frie kombination af de godkendte referenceformuleringer af de enkelte bestanddele.

Omeprazols bidrag til lægemidlets ønskede terapeutiske virkning er relevant og påvist. CHMP har tidligere anbefalet tilføjelsen af en protonpumpehæmmer hos patienter, der har behov for langvarig anvendelse af NSAID'er, og som har risiko for sår dannelse i mavesækken og tolvfingertarmen. Efter en artikel 30-procedure (i henhold til direktiv 2001/83/EF) for Losec og relaterede navne (EMA/H/A-

<sup>1</sup> Meddelelse til ansøgere, bind 2A, kapitel 1.

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap1\\_201507.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf)

30/1001) omfatter de harmoniserede indikationer for omeprazol-produkter forebyggelse af NSAID-associerede sår i mavesækken og tolvfingertarmen hos risikopatienter (omeprazol 20 mg dagligt). Der er derudover litteraturdata fra adskillige store randomiserede kliniske studier, som understøtter sikkerheden og virkningen af omeprazol 20 mg dagligt til behandling, vedligeholdelsesbehandling og/eller forebyggelse af sår i mavesækken og tolvfingertarmen hos patienter med arthritis.

Dosen på 75 mg diclofenac dagligt er godkendt for andre diclofenac-produkter i EU til symptomatisk behandling af reumatiske sygdomme. Denne specifikke dosis understøttes også af bibliografisk evidens, som ansøgeren har fremlagt. Data fra studier af højere doser af diclofenac eller andre NSAID'er kan ekstrapoleres til at understøtte virkningen og sikkerheden af den specifikke kombination. Desuden forventes mekanismerne for både NSAID-associeret mave-tarm-toksicitet og omeprazols beskyttende virkning på mave-tarm-slimhinden ikke at være forskellige mellem de undersøgte ikke-selektive NSAID'er, som alle er forbundet med en risiko for komplikationer i den øvre del af mave-tarm-kanalen. CHMP bemærkede også, at der er en risiko for mave-tarm-komplikationer med diclofenac 75 mg én gang dagligt baseret på epidemiologiske data.

CHMP anerkendte, at der ikke findes litteratur-data vedrørende den specifikke frie kombination af diclofenac 75 mg dagligt og omeprazol 20 mg dagligt. CHMP tog imidlertid hensyn til retningslinjerne for klinisk udvikling af fastdosis-lægemidler<sup>2</sup> og konkluderede enstemmigt, at udviklingen af Diotop 75 mg/20 mg er i overensstemmelse med disse retningslinjer, idet retningslinjerne ikke udelukker ekstrapolering fra højere doser og forskellige stoffer, hvis det er videnskabeligt begrundet. På baggrund af den harmoniserede indikation i EU vedrørende omeprazol-produkters beskyttende virkning på mave-tarm-slimhinden, alle de af ansøgeren fremlagte data og den velkendte sikkerheds- og virkningsprofil for omeprazol og diclofenac vurderede CHMP derfor, at den terapeutiske virkning og sikkerhed af Diotop 75 mg/20 mg er tilstrækkeligt begrundet. Tyskland er enig i CHMP's konklusion.

På basis af gennemgangen af alle de tilgængelige data vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for Diotop 75 mg/20 mg, hårde kapsler med modificeret udløsning, og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse.

### **Begrundelse for CHMP's udtalelse**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsessagen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, idet Tyskland havde gjort indvendinger vedrørende en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed
- Udvalget tog hensyn til alle de data, som ansøgeren havde fremlagt til støtte for Diotop 75 mg/20 mg, hårde kapsler med modificeret udløsning
- Udvalget tog hensyn til (co-)rapportørens vurderingsrapport
- Udvalget var af den opfattelse, at de fremlagte bibliografiske data i tilstrækkelig grad påviser sikkerheden og virkningen af den pågældende fastdosiskombination.

Udvalget finder derfor, at benefit/risk-forholdet for Diotop 75 mg/20 mg, hårde kapsler med modificeret udløsning, 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 III til CHMP's udtalelse.