

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Hintergrundinformationen

Diotop 75 mg/20 mg ist eine Fixdosiskombination, bestehend aus Diclofenac-Natrium und Omeprazol. Jede Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 75 mg Diclofenac-Natrium (25 mg als magensaftresistente Pellets und 50 mg als Pellets mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) und 20 mg Omeprazol (magensaftresistente Pellets). Die vorgeschlagene Indikation ist: symptomatische Behandlung von rheumatoider Arthritis, Arthrose und Morbus Bechterew bei erwachsenen Patienten mit dem Risiko, NSAR-bedingte Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwüre zu entwickeln, die mit Diclofenac und Omeprazol ausreichend kontrolliert werden.

Der Antragsteller Temmler Pharma GmbH hat in Deutschland (DE) gemäß Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (MA) für Diotop 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung gestellt. Ein dezentralisiertes Verfahren (DCP) mit UK als Referenzmitgliedstaat (RMS) und AT, EE, LT, LV und MT als betroffene Mitgliedstaaten (CMS) wurde am 7. November 2016 mit positivem Ergebnis abgeschlossen (UK/H/6135/001/DC). Der Antrag auf Zulassung im DCP wurde während der nationalen Phase von EE, LT, MT und LV zurückgezogen. Dieses Befassungsverfahren betrifft die Produkte in UK, AT und DE.

Gemäß Artikel 10b der Richtlinie 2001/83/EG sollten neue klinische oder präklinische Studien mit der Kombination (jedoch nicht den einzelnen Wirkstoffen) eingereicht werden. Allerdings kann ein gemischtes Dossier gemäß Band 2A Kapitel 1 Abschnitt 5.5¹ der „Mitteilung an die Antragsteller“ akzeptiert werden. Der Antragsteller hat eine Überprüfung der Fachliteratur im Zusammenhang mit der Verwendung der Kombination von Diclofenac und Omeprazol vorgelegt. Darüber hinaus verweist der Antragsteller auf die einschlägigen klinischen Leitfäden.

Der Referenzmitgliedstaat (RMS) UK ist der Ansicht, dass die vorgelegten Nachweise ausreichend sind, um das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Diotop 75 mg/20 mg zu belegen. Der Standpunkt von DE war jedoch, dass diese bestimmte, einmal täglich verabreichte Kombination von Diclofenac/Omeprazol in den spezifischen Dosen 75 mg/20 mg bisher nie in einer veröffentlichten Studie untersucht wurde und keine neuen klinischen Daten generiert wurden. DE war der Ansicht, dass die Extrapolation über verschiedene Substanzen, Dosen und Studien hinweg nicht als akzeptabler Ansatz angesehen werden kann und dass daher die Sicherheit und Wirksamkeit von Diotop 75 mg/20 mg nicht ausreichend belegt wurde.

Es wird festgestellt, dass die Bioäquivalenz zwischen der freien Kombination der anerkannten Referenzformulierungen der einzelnen Monokomponenten und der vorgeschlagenen Fixkombination nachgewiesen wurde und dass keine Bedenken hinsichtlich der Qualität und nichtklinischer Fragen bestehen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Diotop 75 mg/20 mg ist vorgesehen zur symptomatischen Behandlung von rheumatoider Arthritis, Arthrose und Morbus Bechterew bei erwachsenen Patienten mit dem Risiko, NSAR-bedingte Magen- und/oder Zwölffingerdarmgeschwüre zu entwickeln, die mit Diclofenac und Omeprazol ausreichend kontrolliert werden.

Die Bioäquivalenz zwischen Diotop 75 mg/20 mg und der freien Kombination der anerkannten Referenzformulierungen der einzelnen Monokomponenten wurde nachgewiesen.

¹ Mitteilung an die Antragsteller Band 2A Kapitel 1

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf

Der relevante Beitrag von Omeprazol zur gewünschten therapeutischen Wirkung des Arzneimittels wurde nachgewiesen; das Hinzufügen eines Protonenpumpenhemmers bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen und bei denen das Risiko gastroduodenaler Ulzerationen besteht, wurde bereits früher durch den CHMP empfohlen. Des Weiteren umfassen die harmonisierten Indikationen für Omeprazol-haltige Arzneimittel nach einem Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG für Losec und zugehörige Bezeichnungen (EMA/H/A-30/1001) die Prävention von NSAR-bedingten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren bei Risikopatienten mit Omeprazol in einer Dosierung von 20 mg täglich. Darüber hinaus stehen Literaturdaten mehrerer großer randomisierter kontrollierter Studien (RCT) zur Verfügung, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Omeprazol in einer Dosierung von 20 mg täglich zur Behandlung, Versorgung und/oder Prävention von NSAR-bedingten gastroduodenalen Ulzerationen bei Patienten mit Arthritis belegen.

Die Tagesdosis von 75 mg Diclofenac ist für andere Diclofenac-haltige Arzneimittel in der EU zur symptomatischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen zugelassen. Diese spezifische Dosis wird außerdem durch bibliographische Angaben, die der Antragsteller vorgelegt hat, belegt. Daten aus Studien mit höheren Dosen von Diclofenac oder anderen NSAR können extrapoliert werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit der spezifischen Kombination zu unterstützen. Darüber hinaus wird nicht erwartet, dass sich die Mechanismen sowohl der NSAR-bedingten gastrointestinalen Toxizität als auch der gastroprotektiven Wirksamkeit von Omeprazol zwischen den verschiedenen untersuchten nicht-selektiven NSAR, die alle mit einem Risiko für Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt verbunden sind, unterscheiden. Der CHMP stellte außerdem fest, dass auf der Grundlage epidemiologischer Daten die Behandlung mit Diclofenac in einer Dosierung von 75 mg täglich das Risiko von Komplikationen im Gastrointestinaltrakt birgt.

Der CHMP bestätigte, dass zu der spezifischen freien Kombination von Diclofenac in einer Dosierung von 75 mg täglich und Omeprazol in einer Dosierung von 20 mg täglich keine Literaturdaten vorliegen. Der CHMP berücksichtigte jedoch die Leitlinie für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln mit fixer Wirkstoffkombination² und kam im Konsens zu dem Schluss, dass die Entwicklung von Diotop 75 mg/20 mg damit im Einklang steht, da die wissenschaftlich begründete Extrapolation von höheren Dosen und verschiedenen Substanzen in der Leitlinie nicht ausgeschlossen wird. Daher vertrat der CHMP die Auffassung, dass angesichts der harmonisierten Indikation für Gastroprotektion Omeprazol-haltiger Arzneimittel in der Europäischen Union, der Gesamtheit der vom Antragsteller vorgelegten Daten und des bekannten Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils von Omeprazol und Diclofenac die therapeutische Wirksamkeit und die Sicherheit von Diotop 75 mg/20 mg hinreichend begründet sind. Deutschland ist mit den Schlussfolgerungen des CHMP einverstanden.

Basierend auf der Überprüfung aller verfügbaren Daten hält der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Diotop 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung und zugehörigen Bezeichnungen für positiv und empfiehlt daher die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, bei dem Deutschland Einwände hinsichtlich eines potenziell schwerwiegenden Risikos für die öffentliche Gesundheit erhoben hatte;
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der vom Antragsteller zur Unterstützung von Diotop 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung vorgelegten Daten;
- Der Ausschuss prüfte den Beurteilungsbericht des (Mit-)Berichterstatters;

- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die vorgelegten bibliographischen Daten die Sicherheit und Wirksamkeit der vorgeschlagenen Fixdosiskombination ausreichend belegen.

Der Ausschuss war daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Diotop 75 mg/20 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung 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.