

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Βασικές πληροφορίες

Το Diotor 75 mg / 20 mg είναι προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης νατριούχου δικλοφαινάκης και ομεπραζόλης. Κάθε καψάκιο τροποποιημένης αποδέσμευσης περιέχει 75 mg νατριούχου δικλοφαινάκης (25 mg ως γαστροανθεκτικά σφαιρίδια και 50 mg ως σφαιρίδια παρατεταμένης αποδέσμευσης) και 20 mg ομεπραζόλης (γαστροανθεκτικά σφαιρίδια). Η προτεινόμενη ένδειξη είναι: συμπτωματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού ή/και δωδεκαδακτυλικού έλκους σχετιζόμενου με ΜΣΑΦ και ελέγχονται επαρκώς με δικλοφαινάκη και ομεπραζόλη.

Ο αιτών, η Temmler Pharma GmbH, υπέβαλε στη Γερμανία αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Diotor 75 mg / 20 mg σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης, βάσει του άρθρου 10β της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Στις 7 Νοεμβρίου 2016 (UK/H/6135/001/DC) ολοκληρώθηκε η αποκεντρωμένη διαδικασία, με το Ηνωμένο Βασίλειο ως κράτος μέλος αναφοράς και την Αυστρία, την Εσθονία, τη Λιθουανία, τη Λετονία και την Μάλτα ως ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, και διατυπώθηκε θετική γνώμη. Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας ο αιτών απέσυρε την αίτηση από την Εσθονία, τη Λιθουανία, τη Μάλτα και τη Λετονία κατά τη διάρκεια της εθνικής έγκρισης. Η παρούσα διαδικασία παραπομπής αφορά τα προϊόντα στο Ηνωμένο Βασίλειο, την Αυστρία και τη Γερμανία.

Δυνάμει του άρθρου 10β της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, πρέπει να υποβληθούν νέες κλινικές ή μη κλινικές δοκιμές σχετικά με τον συνδυασμό (όχι όμως για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες). Ωστόσο, σύμφωνα με την Ανακοίνωση προς τους αιτούντες τεύχος 2Α, κεφάλαιο 1, τμήμα 5.5¹, μπορεί να γίνει αποδεκτή η υποβολή μεικτού φακέλου. Ο αιτών υπέβαλε επισκόπηση της βιβλιογραφίας για τη χρήση συνδυασμού δικλοφαινάκης και ομεπραζόλης. Επιπλέον, ο αιτών παρέπεμψε σε σχετικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.

Το κράτος μέλος αναφοράς, το Ηνωμένο Βασίλειο, έκρινε ότι τα υποβληθέντα αποδεικτικά στοιχεία είναι επαρκή για τη στήριξη της εικόνας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Diotor 75 mg / 20 mg. Ωστόσο, η Γερμανία εξέφρασε την άποψη ότι ο εν λόγω συνδυασμός δικλοφαινάκης/ομεπραζόλης στις συγκεκριμένες δόσεις 75 mg / 20 mg χορηγούμενος μία φορά την ημέρα δεν έχει δοκιμαστεί ποτέ σε κάποια δημοσιευμένη μελέτη και δεν έχουν προκύψει νέα κλινικά δεδομένα. Η Γερμανία έκρινε ότι η παρέκταση των δεδομένων που προκύπτουν από διαφορετικές ουσίες, άλλες δόσεις και μελέτες δεν αποτελεί αποδεκτή προσέγγιση και, ως εκ τούτου, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Diotor 75 mg / 20 mg δεν έχει αποδειχθεί επαρκώς.

Επισημαίνεται ότι έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία του ελεύθερου συνδυασμού των αναγνωρισμένων σκευασμάτων αναφοράς που περιέχουν τα επιμέρους μεμονωμένα συστατικά με το προτεινόμενο προϊόν σταθερού συνδυασμού, χωρίς σημαντικές ανησυχίες σχετικά με την ποιότητα και τα μη κλινικά ζητήματα.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Το Diotor 75 mg / 20 mg προορίζεται για τη συμπτωματική θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας σε ενήλικες ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού ή/και δωδεκαδακτυλικού έλκους σχετιζόμενου με ΜΣΑΦ και οι οποίοι ελέγχονται επαρκώς με δικλοφαινάκη και ομεπραζόλη.

¹Ανακοίνωση προς τους αιτούντες τεύχος 2Α, κεφάλαιο 1

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

Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του Diotop 75 mg / 20 mg και του ελεύθερου συνδυασμού των αναγνωρισμένων σκευασμάτων αναφοράς που περιέχουν τα επιμέρους μεμονωμένα συστατικά έχει καταδειχθεί.

Η συναφής συμβολή της ομεπραζόλης στην επιθυμητή θεραπευτική επίδραση του προϊόντος έχει καταδειχθεί. Η ανάγκη προσθήκης αναστολέα αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που έχουν ανάγκη μακροχρόνιας χρήσης ΜΣΑΦ και διατρέχουν κίνδυνο γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους έχει επισημανθεί παλαιότερα από την CHMP. Επιπλέον, μετά από τη διαδικασία του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK για το Losec και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (EMEA/H/A-30/1001), οι εναρμονισμένες ενδείξεις για τα προϊόντα ομεπραζόλης περιλαμβάνουν την πρόληψη γαστρεντερικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο με τη λήψη δόσης ομεπραζόλης 20 mg την ημέρα. Επίσης, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα από διάφορες μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, τα οποία υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ομεπραζόλης 20 mg την ημέρα για τη θεραπεία, συντήρηση ή/και πρόληψη του γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους που σχετίζεται με ΜΣΑΦ σε ασθενείς με αρθρίτιδα.

Η ημερήσια δόση των 75 mg δικλοφαινάκης σε άλλα προϊόντα δικλοφαινάκης είναι εγκεκριμένη στην ΕΕ για τη συμπτωματική θεραπεία της ρευματικής νόσου. Η συγκεκριμένη δόση υποστηρίζεται επίσης από βιβλιογραφικά αποδεικτικά στοιχεία που υπέβαλε ο αιτών. Τα δεδομένα από τις μελέτες με μεγαλύτερες δόσεις δικλοφαινάκης ή άλλων ΜΣΑΦ μπορούν να παρεκταθούν για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συγκεκριμένου συνδυασμού. Επιπλέον, οι μηχανισμοί τόσο για τη γαστρεντερική τοξικότητα που σχετίζεται με ΜΣΑΦ όσο και για τη γαστροπροστατευτική αποτελεσματικότητα της ομεπραζόλης δεν αναμένεται να παρουσιάσουν διαφορές στα διάφορα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ που μελετήθηκαν και τα οποία σχετίζονται όλα με κίνδυνο επιπλοκών στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Η CHMP επισήμανε επίσης ότι βάσει επιδημιολογικών δεδομένων υπάρχει κίνδυνος γαστρεντερικών επιπλοκών με τη δικλοφαινάκη 75 mg μία φορά την ημέρα.

Η CHMP αναγνώρισε ότι δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον συγκεκριμένο ελεύθερο συνδυασμό δικλοφαινάκης 75 mg μία φορά την ημέρα και ομεπραζόλης 20 mg μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, η CHMP έλαβε υπόψη την κατευθυντήρια γραμμή για την κλινική ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων σταθερού συνδυασμού² και αποφάνθηκε με συναίνεση ότι η κλινική ανάπτυξη του Diotop 75 mg/20 mg είναι σύμφωνη με την κατευθυντήρια γραμμή, η οποία δεν αποκλείει την παρέκταση σε περίπτωση μεγαλύτερων δόσεων και διαφορετικών ουσιών, εφόσον είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι στο πλαίσιο της εναρμονισμένης γαστροπροστατευτικής ένδειξης για τα προϊόντα ομεπραζόλης στην Ευρωπαϊκή Ένωση, με βάση το σύνολο των δεδομένων που παρουσιάστηκαν από τον αιτούντα και τη γνωστή εικόνα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ομεπραζόλης και της δικλοφαινάκης, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Diotop 75 mg/20 mg είναι επαρκώς τεκμηριωμένα. Η Γερμανία συμφώνησε με το πόρισμα της CHMP.

Βάσει της επισκόπησης των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Diotop 75 mg / 20 mg καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης, σκληρά, και οι συναφείς εμπορικές ονομασίες, είναι θετική και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την παραπομπή που κίνησε η Γερμανία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK στο πλαίσιο της οποίας η Γερμανία ήγειρε ενστάσεις ως προς το ότι το προϊόν ενέχει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα προς στήριξη του Diotop 75 mg / 20 mg σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης.

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την έκθεση αξιολόγησης του (συν)εισηγητή.
- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα υποβληθέντα βιβλιογραφικά δεδομένα αποδεικνύουν επαρκώς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προτεινόμενου προϊόντος συνδυασμού σταθερής δόσης.

Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Diator 75 mg / 20 mg, σκληρά καψάκια τροποποιημένης αποδέσμευσης, και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται 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.