

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Informations générales

Diotop 75 mg/20 mg est un produit d'association à doses fixes se composant de diclofénac sodique et d'oméprazole. Chaque gélule à libération modifiée contient 75 mg de diclofénac sodique (25 mg sous la forme de granulés gastro-résistants et 50 mg sous la forme de granulés à libération prolongée) ainsi que 20 mg d'oméprazole (granulés gastro-résistants). L'indication proposée est la suivante: traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde, de l'ostéoarthrite et de la spondylarthrite ankylosante chez les patients adultes présentant un risque de développer des ulcères gastriques et/ou duodénaux associés à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) suffisamment contrôlés grâce au diclofénac et à l'oméprazole.

Le demandeur, Temmler Pharma GmbH, a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Allemagne (DE) pour Diotop 75 mg/20 mg, gélules à libération modifiée, au titre de l'article 10, point b), de la directive 2001/83/CE. Une procédure décentralisée (PDC), dans laquelle le Royaume-Uni était l'État membre de référence et l'Autriche, l'Estonie, la Lituanie, la Lettonie et Malte, les États membres concernés, s'est conclue par une issue favorable le 7 novembre 2016 (UK/H/6135/001/DC). La demande de PDC a été retirée pour l'Estonie, la Lituanie, Malte et la Lettonie au cours de la phase nationale. La présente procédure de saisine concerne les produits au Royaume-Uni, en Autriche et en Allemagne.

Conformément à l'article 10, point b), de la directive 2001/83/CE, de nouveaux essais cliniques ou non cliniques relatifs à l'association (mais pas aux substances actives individuelles) doivent être fournis. Cependant, conformément au volume 2A, chapitre 1, section 5.5, de l'avis aux demandeurs¹, un dossier mixte peut être accepté. Le demandeur a fourni une analyse de la littérature relative à l'utilisation de diclofénac et d'oméprazole en association. Il renvoie en outre aux directives cliniques pertinentes.

L'État membre de référence, le Royaume-Uni, estime que les données probantes fournies sont adéquates pour corroborer le profil de sécurité et d'efficacité de Diotop 75 mg/20 mg. Cependant, l'Allemagne était d'avis que cette association particulière de diclofénac/oméprazole aux doses spécifiques 75 mg/20 mg administrée une fois par jour n'a jamais fait l'objet d'essais dans le cadre d'une étude publiée et qu'il n'y a eu aucune production de nouvelles données cliniques. L'Allemagne a estimé qu'une extrapolation entre différentes substances, doses et études ne constitue pas une approche acceptable et que, dès lors, la sécurité et l'efficacité de Diotop 75 mg/20 mg n'ont pas été suffisamment démontrées.

Il convient de faire remarquer que la bioéquivalence entre l'association libre des formulations de référence reconnues des monocomposants individuels et le produit d'association fixe proposé a été démontrée, et qu'il n'existe aucune préoccupation majeure concernant la qualité et les questions non cliniques.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Diotop 75 mg/20 mg est destiné au traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde, de l'ostéoarthrite et de la spondylarthrite ankylosante chez les patients adultes qui présentent un risque de développer des ulcères gastriques et/ou duodénaux associés à des AINS, qui sont suffisamment contrôlés grâce au diclofénac et à l'oméprazole.

¹Volume 2A, chapitre 1, de l'avis aux demandeurs

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

La bioéquivalence entre Diotop 75 mg/20 mg et l'association libre des formulations de référence reconnues des monocomposants individuels a été démontrée.

La contribution significative de l'oméprazole à l'effet thérapeutique recherché du produit a été démontrée; l'addition d'un inhibiteur de la pompe à protons chez les patients qui ont besoin d'utiliser des AINS à long terme présentant des risques d'ulcération gastroduodénale a été précédemment recommandée par le CHMP. En outre, selon une procédure menée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE pour Losec et noms associés (EMA/H/A-30/1001), les indications harmonisées pour les produits à base d'oméprazole incluent la prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à des AINS chez les patients à risque à raison d'une dose de 20 mg d'oméprazole par jour. De plus, des données issues de la littérature provenant de plusieurs essais randomisés contrôlés corroborent la sécurité et l'efficacité de l'oméprazole 20 mg administré une fois par jour pour le traitement, la stabilisation et/ou la prévention de l'ulcération gastroduodénale associée à des AINS chez les patients souffrant d'arthrite.

La dose quotidienne de 75 mg de diclofénac est approuvée pour d'autres produits à base de diclofénac dans l'Union européenne pour le traitement symptomatique de maladies rhumatismales. Les données probantes bibliographiques fournies par le demandeur sont également favorables à cette dose spécifique. L'on peut s'appuyer sur des données issues d'études portant sur des doses plus élevées de diclofénac ou d'autres AINS pour extrapoler et corroborer l'efficacité et la sécurité de cette association spécifique. De plus, les mécanismes liés tant à la toxicité gastro-intestinale associée à des AINS qu'à l'efficacité gastroprotectrice de l'oméprazole ne devraient pas varier en fonction des différents AINS non sélectifs étudiés, qui sont tous associés à un risque de complications gastro-intestinales. Le CHMP a également noté, sur la base de données épidémiologiques, qu'il existe un risque de complications gastro-intestinales avec le diclofénac 75 mg en dose quotidienne.

Le CHMP a reconnu qu'il n'y a pas de données issues de la littérature concernant l'association libre spécifique de diclofénac 75 mg en dose quotidienne et d'oméprazole 20 mg en dose quotidienne. Cependant, le CHMP a tenu compte de la directive sur le développement clinique de médicaments d'association fixe (*Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products*)² et a conclu par consensus que le développement de Diotop 75 mg/20 mg est conforme à celle-ci, dans la mesure où la directive n'interdit pas l'extrapolation au départ de doses plus élevées et de substances différentes si celle-ci se justifie d'un point de vue scientifique. Dès lors, le CHMP estime qu'au vu de l'indication de protection gastrique harmonisée pour les produits à base d'oméprazole dans l'Union européenne, de l'ensemble des données présentées par le demandeur et du profil de sécurité et d'efficacité bien connu de l'oméprazole et du diclofénac, l'efficacité et la sécurité thérapeutiques de Diotop 75 mg/20 mg est suffisamment étayée. L'Allemagne est d'accord avec la conclusion du CHMP.

Sur la base de l'analyse de toutes les données disponibles, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque des gélules à libération modifiée de Diotop 75 mg/20 mg et noms associés est favorable et recommande dès lors l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a pris en considération la saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, dans le cadre de laquelle l'Allemagne a soulevé des objections considérées comme un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a examiné l'ensemble des données fournies par le demandeur en faveur des gélules à libération modifiée de Diotop 75 mg/20 mg;

- le comité a tenu compte du rapport d'évaluation du (co-)rapporteur;
- le comité était d'avis que les données bibliographiques fournies démontrent suffisamment la sécurité et l'efficacité du produit d'association à doses fixes proposé.

Le comité estime, en conséquence, que le rapport bénéfice/risque des gélules à libération modifiée de Diotop 75 mg/20 mg et noms associés est favorable et recommande donc l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.