

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Háttér-információ

A Diotop 75 mg/20 mg egy, diklofenák-nátriumot és omeprazolt tartalmazó fixdózisú kombinált készítmény. Egy módosított hatóanyag-leadású kapszula 75 mg diklofenák-nátriumot (25 mg-ot gyomornedv-ellenálló pelleték és 50 mg-ot retard pelleték formájában) és 20 mg omeprazolt (gyomornedv-ellenálló pelleték formájában) tartalmaz. A javasolt indikáció: azon rheumatoid arthritisben, osteoarthritisben és spondylitis ankylopoeticában szenvedő, NSAID-asszociált gyomor- és/vagy nyombélfekély kialakulása szempontjából veszélyeztetett felnőtt betegeknek a tüneti kezelésére, akik diklofenákkal és omeprazollal megfelelően kontrolláltak.

A 2001/83/EK irányelv 10b. cikke alapján a kérelmező Temmler Pharma GmbH a Diotop 75 mg/20 mg módosított hatóanyag-leadású kemény kapszulára vonatkozóan Németországban (DE) forgalombahozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be. Az Egyesült Királysággal, mint referencia tagállammal, valamint Ausztriával, Észtországgal, Litvániával, Lettországgal és Máltával, mint érintett tagállamokkal folytatott decentralizált eljárás pozitívan zárult 2016. november 7-én (UK/H/6135/001/DC). A decentralizált eljárás keretében a kérelmet Észtországból, Litvániából, Máltáról és Lettországból visszavonták az eljárás nemzeti szakaszában. Ez a beterjesztési eljárás az egyesült királyságbeli, ausztriai és németországi készítményekre vonatkozik.

A 2001/83/EK irányelv 10b. cikke szerint a kombinációval (bár nem az egyes hatóanyagokkal) kapcsolatosan új klinikai vagy nem klinikai vizsgálatokat kell benyújtani. Ugyanakkor a kérelmezőknek szóló közlemény 2A. kötet, 1. fejezet, 5.5 pont¹ alapján elfogadható a vegyes dokumentáció. A kérelmező benyújtott egy, a diklofenák és az omeprazol kombinációban történő alkalmazásával kapcsolatos szakirodalmi áttekintést. Emellett a kérelmező a vonatkozó klinikai iránymutatásokra hivatkozik.

A referencia tagállam, az Egyesült Királyság úgy ítéli, hogy a benyújtott bizonyítékok megfelelően alátámasztják a Diotop 75 mg/20 mg biztonságossági és hatásossági profilját. Ugyanakkor Németország azon az állásponton volt, hogy a diklofenák/omeprazol egyedi kombinációja a specifikus, napi egyszeri 75 mg/20 mg adagban alkalmazva még nem került tesztelésre egyetlen publikált vizsgálatban sem, és így erről nem állnak rendelkezésre új klinikai adatok. Németország úgy ítélte meg, hogy a különböző anyagok, dózisok és vizsgálatok közötti extrapoláció nem minősíthető megfelelő megközelítésnek, így a Diotop 75 mg/20 mg biztonságossága és hatásossága nem lett kellően igazolva.

Megjegyzendő, hogy kimutatták az egyes összetevők elismert referencia-készítményeinek szabad kombinációja és a javasolt fix kombinációs termék közötti biológiai egyenértékűséget, és nem állnak fenn különösebb aggályok a minőséget és a nem-klinikai kérdéseket illetően.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A Diotop 75 mg/20 mg azoknak a rheumatoid arthritisben, osteoarthritisben, illetve spondylitis ankylopoeticában szenvedő, NSAID-asszociált gyomor- és/vagy nyombélfekély kialakulása szempontjából veszélyeztetett felnőtt betegeknek a tüneti kezelésére alkalmazandó, akik diklofenákkal és omeprazollal megfelelően kontrolláltak.

Kimutatták a Diotop 75 mg/20 mg és az egyes összetevők elismert referencia-készítményeinek szabad kombinációja közötti biológiai egyenértékűséget.

¹A kérelmezőknek szóló közlemény 2A. kötet 1. fejezet
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_201507.pdf

Kimutatták az omeprazolnak a kívánt terápiás hatáshoz való jelentős mértékű hozzájárulását; a CHMP már előzetesen ajánlotta egy protonpumpa-gátló hozzáadását a hosszú távú NSAID kezelést igénylő, a gyomor- és nyombélfekély kockázatát mutató betegek esetében. Ezenkívül a Losec és kapcsolódó nevek tekintetében a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti eljárás (EMEA/H/A-30/1001) alapján, az omeprazol termékekre vonatkozó harmonizált indikációk magukban foglalják az NSAID-asszociált gyomor- és nyombélfekélyek megelőzését a veszélyeztetett betegeknél a napi 20 mg adagolású omeprazol mellett. Ezenkívül számos nagyszabású, randomizált, kontrollos vizsgálatból származó szakirodalmi adat támasztja alá a napi 20 mg omeprazol biztonságosságát és hatásosságát az arthritisben szenvedő betegeknél az NSAID-asszociált gyomor- és nyombélfekély kezelése és/vagy megelőzése tekintetében.

A többi diklofenák termék esetében az EU-ban a napi 75 mg diklofenák az elfogadott adag a reumás betegségek tüneti kezelésére. Ezt a specifikus adagot a kérelmező által benyújtott szakirodalmi adatok is alátámasztják. A magasabb dózisú diklofenák vagy egyéb NSAID-k vizsgálataiból származó adatok extrapolálhatóak az adott kombináció hatásosságának és biztonságosságának az alátámasztásához. Továbbá az NSAID-asszociált gyomor-bélrendszeri toxicitás, valamint az omeprazol gyomorvédelmi hatékonysága tekintetében a mechanizmusok várhatóan nem térnek el a különböző vizsgált nem szelektív NSAID szerek között, melyek mindegyikéhez felső gastrointestinalis komplikációk kockázata társul. A CHMP azt is megállapította, hogy az epidemiológiai adatok alapján a diklofenák napi egyszeri 75 mg-os adagja mellett fennáll a gastrointestinalis komplikációk veszélye.

A CHMP megjegyezte, hogy nincsenek szakirodalmi adatok a napi egyszeri 75 mg diklofenák és a napi egyszeri 20 mg omeprazol egyedi szabad kombinációjára vonatkozóan. A CHMP ugyanakkor figyelembe vette a Rögzített összetételű gyógyszerek klinikai fejlesztésére vonatkozó iránymutatásokat², és konszenzussal arra a következtetésre jutott, hogy a Diotop 75 mg/20 mg fejlesztése összhangban van azzal, mivel az iránymutatások nem zárják ki a magasabb dózisokból és eltérő anyagokból való extrapolációt, amennyiben az tudományosan indokolt. Ezért a CHMP úgy ítélte meg, hogy az Európai Unióban az omeprazol termékekre vonatkozó harmonizált gyomorvédelmi javallatokkal összefüggésben a kérelmező által prezentált adatok összessége, valamint az omeprazol és diklofenák jól ismert biztonságossági és hatásossági profilja révén a Diotop 75 mg/20 mg terápiás hatásossága és biztonságossága megfelelően igazolt. Németország egyetért a CHMP következtetésével.

Az összes rendelkezésre álló adat áttekintése alapján a CHMP úgy ítéli meg, hogy a Diotop 75 mg/20 mg módosított hatóanyag-leadású kemény kapszula és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja előnyös, és ezért javasolja a forgalombahozatali engedély megadását.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében benyújtott betérjesztést, amelyben Németország potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokat emelt;
- A bizottság figyelembe vette a kérelmező által a Diotop 75 mg/20 mg módosított hatóanyag-leadású kemény kapszula alátámasztására szolgáló összes adatot;
- A bizottság figyelembe vette a (társ)előadó által készített értékelő jelentést;
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a benyújtott szakirodalmi adatok kellően bizonyítják a javasolt fixdózisú kombinált készítmény biztonságosságát és hatásosságát.

Ennek következtében a bizottság a Diotop 75 mg/20 mg módosított hatóanyag-leadású kemény kapszula és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.