

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

### *Informazioni generali*

Diotop 75 mg / 20 mg è un prodotto di associazione a dose fissa composto da diclofenac sodico e omeprazolo. Ogni capsula a rilascio modificato contiene 75 mg di diclofenac sodico (25 mg come granuli pellettati gastroresistenti e 50 mg come granuli pellettati a rilascio prolungato) e 20 mg di omeprazolo (granuli pellettati gastroresistenti). L'indicazione proposta è: trattamento sintomatico di artrite reumatoide, osteoartrite e spondilite anchilosante in pazienti adulti a rischio di sviluppare ulcere gastriche e/o duodenali associate a FANS che sono adeguatamente controllati con diclofenac e omeprazolo.

Il richiedente Temmler Pharma GmbH ha presentato in Germania (DE) una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MA) per Diotop 75 mg / 20 mg capsule rigide a rilascio modificato, ai sensi dell'articolo 10 ter della direttiva 2001/83/CE. Una procedura decentrata (DCP) avente il Regno Unito (UK) in qualità di Stato membro di riferimento (RMS) e Austria (AT), Estonia (EE), Lettonia (LV), Lituania (LT) e Malta (MT) in qualità di Stati membri interessati (CMS), si è conclusa positivamente il 7 novembre 2016 (UK/H/6135/001/DC). La domanda di DCP è stata ritirata da EE, LT, MT e LV durante la fase nazionale. Questa procedura di deferimento riguarda i prodotti in UK, AT e DE.

Ai sensi dell'articolo 10 ter della direttiva 2001/83/CE, devono essere presentate nuove sperimentazioni cliniche o precliniche relative all'associazione (sebbene non alle singole sostanze attive). Tuttavia, secondo l'avviso ai richiedenti, volume 2A, capitolo 1, paragrafo 5.5<sup>1</sup>, può essere accettato un fascicolo misto. Il richiedente ha presentato una rassegna della letteratura relativa all'uso di diclofenac e omeprazolo in associazione. Inoltre, il richiedente fa riferimento alle linee guida cliniche pertinenti.

Lo Stato membro di riferimento (RMS), il Regno Unito (UK), ritiene che le prove presentate siano adeguate a corroborare il profilo di sicurezza ed efficacia di Diotop 75 mg / 20 mg. Tuttavia, la posizione della Germania (DE) era che questa peculiare associazione di diclofenac/omeprazolo alle dosi specifiche di 75 mg / 20 mg somministrata una volta al giorno non fosse mai stata provata in alcuno studio pubblicato e che non fossero stati prodotti nuovi dati clinici. La Germania ha ritenuto che l'estrapolazione di differenti sostanze, dosi e studi non è considerata un approccio accettabile e pertanto la sicurezza e l'efficacia di Diotop 75 mg / 20 mg non sono state sufficientemente dimostrate.

Viene rilevato che è stata dimostrata la bioequivalenza tra l'associazione libera delle formulazioni di riferimento riconosciute dei singoli monocomponenti e il prodotto di combinazione fissa proposto e che non vi sono timori in sospeso in merito a problematiche qualitative e precliniche.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP**

Diotop 75 mg / 20 mg è indicato per il trattamento sintomatico di artrite reumatoide, osteoartrite e spondilite anchilosante in pazienti adulti a rischio di sviluppare ulcere gastriche e/o duodenali associate a FANS che sono adeguatamente controllati con diclofenac e omeprazolo.

È stata dimostrata la bioequivalenza tra Diotop 75 mg / 20 mg e l'associazione libera delle formulazioni di riferimento riconosciute dei singoli monocomponenti.

È stato dimostrato il contributo pertinente di omeprazolo all'effetto terapeutico desiderato del prodotto; l'aggiunta di un inibitore della pompa protonica nei pazienti a rischio di ulcera gastroduodenale che necessitano di un uso a lungo termine di FANS è stata precedentemente raccomandata dal CHMP.

---

<sup>1</sup> Avviso ai richiedenti, volume 2A, capitolo 1

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

Peraltro, a seguito di una procedura ex articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per Losec e denominazioni associate (EMEA/H/A-30/1001), le indicazioni armonizzate per i prodotti a base di omeprazolo comprendono la prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a FANS nei pazienti a rischio con omeprazolo somministrato a dosi di 20 mg al giorno. Inoltre, vi sono dati della letteratura derivanti da diversi studi controllati randomizzati di ampie dimensioni a sostegno della sicurezza e dell'efficacia di 20 mg al giorno di omeprazolo per il trattamento, il mantenimento e/o la prevenzione dell'ulcera gastroduodenale associata a FANS in pazienti con artrite.

La dose giornaliera di 75 mg di diclofenac è approvata per altri prodotti a base di diclofenac nell'UE per il trattamento sintomatico della malattia reumatica. Questa dose specifica è anche corroborata da prove bibliografiche presentate dal richiedente. I dati derivanti da studi di dosi più elevate di diclofenac o di altri FANS possono essere estrapolati per suffragare l'efficacia e la sicurezza della specifica associazione. Inoltre, non è previsto che i meccanismi riguardanti sia la tossicità gastrointestinale associata a FANS sia l'efficacia gastroprotettiva di omeprazolo differiscano tra i diversi FANS non selettivi studiati, i quali sono tutti associati a un rischio di complicanze del tratto gastrointestinale superiore. Il CHMP ha inoltre osservato che, sulla base di dati epidemiologici, esiste un rischio di complicanze gastrointestinali con diclofenac 75 mg somministrato una volta al giorno.

Il CHMP ha riconosciuto che non esistono dati della letteratura riguardanti la specifica associazione libera di diclofenac 75 mg somministrato una volta al giorno e omeprazolo 20 mg somministrato una volta al giorno. Tuttavia, il CHMP ha preso in considerazione la "Linea guida sullo sviluppo clinico di medicinali ad associazione fissa"<sup>2</sup> ed è giunto, per consenso, alla conclusione che lo sviluppo di Diotop 75 mg/20 mg vi si conformi, poiché la Linea guida non preclude l'estrapolazione da dosi più elevate e da sostanze diverse, se scientificamente giustificata. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che, nel contesto dell'indicazione armonizzata di protezione gastrica per i prodotti a base di omeprazolo nell'Unione europea, della totalità dei dati presentati dal richiedente e del noto profilo di sicurezza ed efficacia di omeprazolo e diclofenac, l'efficacia terapeutica e la sicurezza di Diotop 75 mg/20 mg è adeguatamente giustificata. La Germania è d'accordo con la conclusione del CHMP.

Sulla base dell'esame di tutti i dati disponibili, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Diotop 75 mg / 20 mg capsule rigide a rilascio modificato e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **Motivi del parere del CHMP**

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il deferimento a norma dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, in cui la Germania ha sollevato obiezioni in quanto potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato ha preso in esame la totalità dei dati presentati dal richiedente a sostegno di Diotop 75 mg / 20 mg capsule rigide a rilascio modificato;
- il comitato ha preso in esame la relazione di valutazione del (co-)relatore;
- il comitato era del parere che i dati bibliografici presentati dimostrassero in modo sufficiente la sicurezza e l'efficacia del prodotto di associazione a dose fissa proposto.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Diotop 75 mg / 20 mg capsule rigide a rilascio modificato e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.