

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### *Informazzjoni ta' sfond*

Diotop 75 mg/20 mg huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doži fissi magħmul minn diclofenac sodium u omeprazole. Kull kapsula li terfi l-medicina b'mod modifikat fiha 75 mg ta' diclofenac sodium (25 mg bħala granuli gastroreżistenti u 50 mg bħala granuli li jerġu l-medicina fit-tul) u 20 mg ta' omeprazole (granuli gastroreżistenti). L-indikazzjoni proposta hija: kura sintomatika ta' artrite rewmatika, osteoartrite u spondilite ankilosanti f'pazjenti adulti f'riskju li jiżviluppaw ulċeri gastrici u/jew duwodenali assoċjati mal-NSAIDs li huma kkontrollati b'mod adegwat b'diclofenac u b'omeprazole.

L-applikant Temmler Pharma GmbH ippreżenta applikazzjoni għal Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MA) fil-Ġermanja (DE) għal Diotop 75 mg / 20 mg kapsuli iebsin li jerġu l-medicina b'mod modifikat, skont l-Artikolu 10b tad-Direttiva 2001/83/KE. Fis-7 ta' Novembru 2016, proċedura diċentralizzata (DCP) bir-Renju Unit bħala l-Istat Membru ta' Referenza (RMS) u l-Awstrija, l-Estonja, il-Litwanja, il-Latvja u Malta bħala l-Istati Membri Kkonċernati (CMSs), giet konkluża b'deċiżjoni pożittiva (UK/H/6135/001/DC). L-Estonja, il-Litwanja, Malta u l-Latvja kienu rtiraw l-applikazzjoni għal DCP matul il-fażi nazzjonali. Din il-proċedura ta' referenza tittratta l-prodotti fir-Renju Unit, fl-Awstrija u fil-Ġermanja.

Skont l-Artikolu 10b tad-Direttiva 2001/83/KE, għandhom jiġi pprovduti r-riżultati ta' provi klinici jew mhux klinici ġodda li jirrigwardaw il-kombinazzjoni (għalkemm mhux għal kull sustanza attiva individwali). Madankollu, skont l-Avviż għall-Aplikanti, il-Volum 2A l-Kapitolu 1 it-Taqsima 5.5<sup>1</sup>, jista' jiġi aċċettat dossier imħallat. L-applikant ippreżenta revizzjoni tal-letteratura relatata mal-użu ta' diclofenac u ta' omeprazole f'kombinazzjoni. Barra minn hekk, l-applikant jirreferi għal-linji gwida klinici rilevanti.

Ir-Renju Unit bħala l-Istat Membru ta' Referenza (RMS) iqis li l-evidenza pprezentata hija adegwata biex tappoġġa l-profil tas-sigurtà u tal-effikaċja ta' Diotop 75 mg / 20 mg. Madankollu, il-pożizzjoni tal-Ġermanja kienet li din il-kombinazzjoni partikolari ta' diclofenac/omeprazole fid-doži speċifiċi ta' 75 mg/20 mg mogħtija darba kuljum qatt ma giet ittestjata f'ebda studju ppubblikat u ma giet iġġenerata l-ebda data klinika ġdida. Skont il-Ġermanja l-estrapolazzjoni minn sustanzi, doži u studji differenti mhijjex meqjusa approċċ aċċettabbli u għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja ta' Diotop 75 mg/20 mg ma ntwerewx biżżejjed.

Qiegħed jiġi nnotat li l-bijoequivalenza bejn il-kombinazzjoni ħielsa tal-formulazzjonijiet ta' referenza rikonossuti tal-monokomponenti individwali u l-prodott ta' kombinazzjoni fissa propost intweriet u ma hemm l-ebda tħassib pendenti dwar il-kwalità u dwar kwistjonijiet mhux klinici.

## Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

Diotop 75 mg/20 mg huwa maħsub għall-kura sintomatika ta' artrite rewmatika, osteoartrite u spondilite ankilosanti f'pazjenti adulti f'riskju li jiżviluppaw ulċeri gastrici u/jew duwodenali assoċjati mal-NSAIDs, li huma kkontrollati b'mod adegwat b'diclofenac u b'omeprazole.

Il-bijoequivalenza bejn Diotop 75 mg/20 mg u l-kombinazzjoni ħielsa tal-formulazzjonijiet ta' referenza rikonossuti tal-monokomponenti individwali ntweriet.

Il-kontribuzzjoni rilevanti ta' omeprazole għall-effett terapewtiku mixtieq tal-prodott intweriet; iż-żieda ta' inibitur tal-pompa tal-proton f'pazjenti li jeħtieġu l-użu ta' NSAIDs fit-tul li huma f'riskju li jiżviluppaw ulċeri gastroduwodenali kienet giet rakkomandata qabel mis-CHMP. Barra minn hekk, wara

<sup>1</sup> Avviż għall-Aplikanti Volum 2A Kapitolu 1

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

proċedura skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Losec u ismijiet assoċjati (EMA/H/A-30/1001), l-indikazzjonijiet armonizzati għall-prodotti li fihom omeprazole jinkludu l-prevenzjoni ta' ulċeri gastrici u duodenali assoċjati ma' NSAIDs f'pazjenti f'riskju b'doża ta' 20 mg ta' omeprazole kuljum. Barra minn hekk, teżisti data mil-letteratura minn diversi provi kkontrollati randomizzati (RCTs) kbar li tappoġġja s-sigurtà u l-effikaċja ta' omeprazole 20 mg kuljum għall-kura, għall-manteniment u/jew għall-prevenzjoni ta' ulċeri gastroduodenali assoċjati ma' NSAIDs f'pazjenti bl-artrite.

Id-doża ta' 75 mg ta' diclofenac kuljum hija approvata għal prodotti oħra li fihom diclofenac fl-UE għall-kura sintomatika ta' mard reumatiku. Din id-doża speċifika hija sostnuta wkoll minn evidenza bibliografika ppreżentata mill-applikant. Data minn studji b'doži ogħla ta' diclofenac jew b'NSAIDs oħra tista' tiġi estrapolata biex tappoġġja l-effikaċja u s-sigurtà tal-kombinazzjoni speċifika. Barra minn hekk il-mekkaniżmi kemm għat-tossiċità gastrointestinali assoċjata mal-NSAIDs u l-effikaċja gastroprotettiva ta' omeprazole mhumiex mistennija li jvarjaw bejn l-NSAIDs mhux selettivi differenti studjati, li kollha huma assoċjati ma' riskju ta' kumplikazzjonijiet fil-passaġġ gastrointestinali (GI) ta' fuq. Is-CHMP innota wkoll li abbażi ta' data epidemjoloġika hemm riskju ta' kumplikazzjonijiet gastrointestinali b'diclofenac 75 mg kuljum.

Is-CHMP irrikonoxxa li ma hemm l-ebda data mil-letteratura dwar il-kombinazzjoni ħielsa speċifika ta' diclofenac 75 mg kuljum u omeprazole 20 mg kuljum. Madankollu, is-CHMP ħa inkunsiderazzjoni l-Linja Gwida dwar l-iżvilupp kliniku ta' prodotti mediċinali f'kombinazzjoni fissa<sup>2</sup> u kkonkluda b'konsens li l-iżvilupp ta' Diotop 75 mg/20 mg huwa konformi magħha, peress li l-Linja Gwida ma tipprekludix l-estrapolazzjoni minn doži akbar u minn sustanzi differenti jekk dan ikun xjentifikament ġustifikat. Għalhekk, is-CHMP qies li fil-kuntest tal-indikazzjoni armonizzata ta' gastroprotezzjoni għall-prodotti li fihom omeprazole fl-Unjoni Ewropea, it-totalità tad-data ppreżentata mill-applikant u l-profil magħruf sew tas-sigurtà u tal-effikaċja ta' omeprazole u ta' diclofenac, l-effikaċja terapewtika u s-sigurtà ta' Diotop 75 mg/20 mg huma ġustifikati b'mod adegwat. Il-Ġermanja taqbel mal-konklużjoni tas-CHMP.

Abbażi tar-reviżjoni tad-data kollha disponibbli, is-CHMP iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-kapsuli iebesin li jerġu l-mediċina bil-mod ta' Diotop 75 mg/20 mg u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

### **Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE fejn il-Ġermanja qajmet oġġezzjonijiet minħabba riskju potenzjalment serju għas-saħħa pubblika;
- Il-Kumitat qies it-totalità tad-data ppreżentat mill-applikant b'appoġġ għal Diotop 75 mg/20 mg kapsuli iebesin li jerġu l-mediċina b'mod modifikat;
- Il-Kumitat qies ir-rapport ta' valutazzjoni tal-(ko)relatur;
- Il-Kumitat kien tal-fehma li d-data bibliografika ppreżentata turi biżżejjed is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott ta' kombinazzjoni ta' doži fissi propost.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat, iqis li bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Diotop 75 mg/20 mg kapsuli iebesin li jerġu l-mediċina b'mod modifikat u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-Proċedura tal-grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.