

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

### *Achtergrondinformatie*

Diotop 75 mg / 20 mg is een vaste-dosiscombinatiemiddel dat diclofenacnatrium en omeprazol bevat. Iedere capsule met gereguleerde afgifte bevat 75 mg diclofenacnatrium (25 mg in de vorm van maagsapresistente korrels en 50 mg in de vorm van korrels met verlengde afgifte) en 20 mg omeprazol (maagsapresistente korrels). De voorgestelde indicatie is: symptomatische behandeling van reumatoïde artritis, osteoartritis en spondylitis ankylopoëtica bij volwassen patiënten die het risico lopen NSAID-gerelateerde maag- en/of duodenumzweren te ontwikkelen, die voldoende onder controle zijn met diclofenac en omeprazol.

De aanvrager Temmler Pharma GmbH heeft in Duitsland (DE) een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen ingediend voor Diotop 75 mg / 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte, krachtens artikel 10 ter van Richtlijn 2001/83/EG. Een gedecentraliseerde procedure (DCP) met het VK als rapporterende lidstaat en Oostenrijk (AT), Estland (EE), Litouwen (LT), Letland (LV) en Malta (MT) als betrokken lidstaten namen een positieve conclusie op 7 november 2016 (UK/H/6135/001/DC). The DCP-aanvraag werd in de nationale fase ingetrokken in EE, LT, MT en LV. Deze verwijzingsprocedure betreft de middelen in het VK, AT en DE.

Volgens artikel 10 ter van Richtlijn 2001/83/EG dienen nieuwe klinische en niet-klinische proeven te worden overgelegd met betrekking tot de combinatie (maar niet voor de afzonderlijke werkzame stoffen). Volgens Mededeling aan aanvragers deel 2A, hoofdstuk 1, paragraaf 5.5<sup>1</sup> kan echter een gecombineerd dossier worden aanvaard. De aanvrager heeft een beoordeling van de literatuur met betrekking tot het gebruik van de combinatie diclofenac en omeprazol ingediend. Daarnaast verwijst de aanvrager naar relevante klinische richtsnoeren.

De rapporterende lidstaat, het VK, is van oordeel dat het overgelegde bewijsmateriaal voldoende het veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van Diotop 75 mg / 20 mg ondersteunt. Het standpunt van DE was echter dat deze specifieke combinatie van diclofenac en omeprazol in de specifieke doses 75 mg / 20 mg eenmaal daags toegediend nooit in gepubliceerde onderzoeken getest is en dat er geen nieuwe klinische gegevens zijn gegenereerd. DE was van oordeel dat extrapolatie naar verschillende stoffen, doses en onderzoeken geen aanvaardbare benadering kan worden geacht en dat de veiligheid en werkzaamheid van Diotop 75 mg / 20 mg derhalve niet voldoende is aangetoond.

Er wordt opgemerkt dat de bio-equivalentie tussen de vrije combinatie van de erkende referentieformuleringen van de afzonderlijke monoccomponenten en het voorgestelde vaste-combinatieproduct is aangetoond en dat er geen onopgeloste problemen met betrekking tot de kwaliteit en niet-klinische kwesties zijn.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP**

Diotop 75 mg / 20 mg is bedoeld voor de symptomatische behandeling van reumatoïde artritis, osteoartritis en spondylitis ankylopoëtica bij volwassen patiënten die het risico lopen NSAID-gerelateerde maag- en/of duodenumzweren te ontwikkelen, die voldoende onder controle zijn met diclofenac en omeprazol.

De bio-equivalentie tussen Diotop 75 mg / 20 mg en de vrije combinatie van de erkende referentieformuleringen van de afzonderlijke monoccomponenten is aangetoond.

---

<sup>1</sup>Mededeling aan aanvragers deel 2A, hoofdstuk 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)

De relevante bijdrage van omeprazol aan het gewenste therapeutische effect van het middel is aangetoond; de toevoeging van een protonpompremmer bij patiënten die langdurig moeten worden behandeld met NSAID's en die een risico lopen op gastro-duodenale ulceratie, werd eerder door het CHMP aanbevolen. Daarnaast is, ingevolge een procedure krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor Losec en verwante namen (EMA/H/A-30/1001), preventie van NSAID-gerelateerde maag- en duodenumzweren bij patiënten die risico lopen met omeprazol in een dosis van 20 mg per dag opgenomen in de geharmoniseerde indicaties voor middelen die omeprazol bevatten. Bovendien zijn er literatuurgegevens van verschillende grote RCT's die de veiligheid en werkzaamheid van omeprazol 20 mg per dag voor de behandeling, onderhoudsbehandeling en/of preventie van NSAID-gerelateerde gastro-duodenale ulceratie bij patiënten met artritis, ondersteunen.

De dosis van 75 mg diclofenac per dag is in de EU goedgekeurd voor andere middelen die diclofenac bevatten voor de symptomatische behandeling van reumatische aandoeningen. Deze specifieke dosis wordt ondersteund door bibliografisch bewijs dat door de aanvrager werd overgelegd. Gegevens van onderzoeken naar hogere doses diclofenac of andere NSAID's kunnen worden geëxtrapoleerd ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van de specifieke combinatie. Bovendien wordt niet verwacht dat de mechanismen voor zowel NSAID-gerelateerde gastro-intestinale toxiciteit als de maagbeschermerende werkzaamheid van omeprazol bij de verschillende niet-selectieve NSAID's die werden onderzocht, die alle worden geassocieerd met een risico op complicaties van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, van elkaar zullen verschillen. Het CHMP merkte ook op dat er bij gebruik van diclofenac 75 mg eenmaal daags op basis van epidemiologische gegevens een risico op complicaties van het maagdarmkanaal bestaat.

Het CHMP erkende dat er geen literatuurgegevens zijn met betrekking tot de specifieke vrije combinatie van diclofenac 75 mg eenmaal daags en omeprazol 20 mg eenmaal daags. Het CHMP nam echter het richtsnoer inzake de klinische ontwikkeling van vaste-combinatieproducten<sup>2</sup> in aanmerking en concludeerde unaniem dat de ontwikkeling van Diotop 75 mg / 20 mg hiermee in lijn is, aangezien het Richtsnoer extrapolatie vanuit hogere doses en andere stoffen niet uitsluit, wanneer dit wetenschappelijk onderbouwd is. Het CHMP was derhalve van oordeel dat in de context van de geharmoniseerde indicatie voor maagbescherming voor middelen die omeprazol bevatten in de Europese Unie, het geheel aan door de aanvrager overgelegde gegevens en het bekende veiligheids- en werkzaamheidsprofiel van omeprazol en diclofenac, de therapeutische werkzaamheid en veiligheid van Diotop 75 mg / 20 mg op toereikende wijze onderbouwd is. DE onderschrijft de conclusie van het CHMP.

Het CHMP is op basis van de beoordeling van de beschikbare gegevens van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Diotop 75 mg / 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte en verwante namen gunstig is en adviseert daarom de vergunning voor het in de handel brengen te verlenen.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking genomen, waarbij Duitsland bezwaar aantekende omdat het van oordeel was dat het middel een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- het CHMP heeft het geheel aan overgelegde gegevens ter ondersteuning van Diotop 75 mg / 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte in aanmerking genomen;
- het CHMP heeft het beoordelingsrapport van de (co-)rapporteur in aanmerking genomen;

- het CHMP was van mening dat de veiligheid en werkzaamheid van het voorgestelde vastedosiscombinatiemiddel met de overgelegde bibliografische gegevens in voldoende mate waren aangetoond,

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Diotop 75 mg / 20 mg harde capsules met gereguleerde afgifte en verwante namen gunstig is en adviseert het daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I van het CHMP-advies worden genoemd, te verlenen. De productinformatie blijft zoals de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.