

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Informacje podstawowe

Diotop 75 mg/20 mg jest lekiem złożonym zawierającym diklofenak sodowy i omeprazol. Każda kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 75 mg diklofenaku sodowego (25 mg w postaci granulatu dojelitowego i 50 mg w postaci granulatu o przedłużonym uwalnianiu) oraz 20 mg omeprazolu (granulat dojelitowy). Proponowane wskazania do stosowania: leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów ze zmianami odpowiednio kontrolowanymi diklofenakiem i omeprazolem, u których istnieje ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i/lub dwunastnicy związanej z przyjmowaniem NLPZ.

Wnioskodawca, firma Temmler Pharma GmbH, złożył w Niemczech wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu Diotop 75 mg/20 mg w postaci kapsułek twardych o zmodyfikowanym uwalnianiu na podstawie art. 10b dyrektywy 2001/83/WE. Procedura zdecentralizowana (DCP), w której Wielka Brytania uczestniczyła jako referencyjne państwo członkowskie, a Austria, Estonia, Litwa, Łotwa i Malta jako zainteresowane państwa członkowskie, zakończyła się pomyślnie w dniu 7 listopada 2016 r. (UK/H/6135/001/DC). Wniosek o wszczęcie procedury zdecentralizowanej został wycofany przez Estonię, Litwę, Malte i Łotwę w fazie krajowej. Ta procedura wyjaśniająca dotyczy produktów w Wielkiej Brytanii, Austrii i Niemczech.

Zgodnie z artykułem 10b dyrektywy 2001/83/WE, należy przedłożyć nowe badania kliniczne lub niekliniczne dotyczące rzeczonego skojarzenia (choć nie poszczególnych substancji czynnych). Jednakże, według Informacji dla wnioskodawcy, t. 2A, rozdział 1, punkt 5.5¹, dopuszczalna jest dokumentacja mieszana. Wnioskodawca przedłożył przegląd piśmiennictwa dotyczącego stosowania diklofenaku i omeprazolu w skojarzeniu. Ponadto wnioskodawca odwołuje się do stosownych wytycznych klinicznych.

Referencyjne państwo członkowskie Wielka Brytania uważa, że przedstawione dowody wystarczają do potwierdzenia profilu skuteczności i bezpieczeństwa produktu Diotop 75 mg/20 mg. Jednak według opinii Niemiec to konkretne, podawane raz na dobę skojarzenie diklofenaku z omeprazolem w określonych dawkach 75 mg/20 mg nigdy nie zostało ocenione w żadnym opublikowanym badaniu i nie zebrano żadnych nowych danych klinicznych. Niemcy stwierdziły, że prognozowania na podstawie informacji o różnych substancjach i dawkach z rozmaitych badań nie można uznać za metodę dopuszczalną, w związku z czym nie wykazano w dostatecznym stopniu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Diotop 75 mg/20 mg.

Zwrócono uwagę na to, że równoważność biologiczna dowolnego skojarzenia uznanych referencyjnych postaci farmaceutycznych poszczególnych składników jednostkowych i proponowanego produktu złożonego w stałej kombinacji została wykazana i nie ma istotnych obaw dotyczących jakości ani kwestii nieklinicznych.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Diotop 75 mg/20 mg jest przeznaczony do stosowania w leczeniu objawowym reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów ze zmianami odpowiednio kontrolowanymi diklofenakiem i omeprazolem, u których istnieje ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i/lub dwunastnicy związanej z przyjmowaniem NLPZ.

¹ Informacja dla wnioskodawcy, t. 2A, rozdział 1

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

Wykazano równoważność biologiczną produktu Diotop 75 mg/20 mg i dowolnego skojarzenia uznanych referencyjnych postaci farmaceutycznych poszczególnych składników jednostkowych.

Wykazano odpowiedni udział omeprazolu w pożądanym efekcie terapeutycznym produktu; CHMP już wcześniej zalecał dodawanie inhibitora pompy protonowej u pacjentów wymagających długotrwałego stosowania NLPZ, u których istnieje ryzyko owrzodzenia żołądka i dwunastnicy. Poza tym zgodnie z procedurą na podstawie art. 30 dyrektywy 2001/83/WE dla produktu Losec i nazw produktów związanych (EMA/H/A-30/1001) zharmonizowane wskazania do stosowania omeprazolu obejmują podawanie omeprazolu w dawce 20 mg na dobę w profilaktyce choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka. Ponadto dane z publikacji dotyczących kilku dużych randomizowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omeprazolu w dawce 20 mg na dobę w leczeniu, terapii podtrzymującej i w profilaktyce choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów z zapaleniem stawów.

Dawka 75 mg na dobę została zatwierdzona w UE dla innych produktów zawierających diklofenak do stosowania w leczeniu objawowym chorób reumatycznych. Tę konkretną dawkę potwierdzają również dowody z piśmiennictwa przedstawione przez wnioskodawcę. Możliwa jest ekstrapolacja danych z badań diklofenaku podawanego w wyższych dawkach lub innych NLPZ w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania konkretnego skojarzenia. Poza tym można oczekiwać, że mechanizmy gastrotoksyczności związanej ze stosowaniem NLPZ oraz gastroprotekcyjnego działania omeprazolu nie będą różnić się w przypadku rozmaitych badanych niselektywnych NLPZ, których przyjmowanie zawsze wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań w górnym odcinku przewodu pokarmowego. CHMP zauważył także, że według danych epidemiologicznych podawanie diklofenaku w dawce 75 mg raz na dobę wiąże się z ryzykiem powikłań gastrologicznych.

CHMP przyznał, że brakuje danych z piśmiennictwa dotyczących tego konkretnego dowolnego skojarzenia diklofenaku w dawce 75 mg i omeprazolu w dawce 20 mg podawanych raz na dobę. Jednakże CHMP wziął pod uwagę wytyczne w sprawie prowadzenia klinicznych prac rozwojowych nad złożonymi produktami leczniczymi w stałej kombinacji² i w drodze konsensusu postanowił, iż prace rozwojowe nad produktem Diotop 75 mg/20 mg są zgodne z ich treścią, gdyż wytyczne te nie wykluczają możliwości ekstrapolacji wyników dotyczących wyższych dawek i innych substancji w przypadkach uzasadnionych naukowo. Dlatego CHMP uznał, że w kontekście zharmonizowanych wskazań do stosowania omeprazolu w celu ochrony przewodu pokarmowego w Unii Europejskiej, całości danych przedstawionych przez wnioskodawcę oraz dobrze poznanego profilu bezpieczeństwa i skuteczności omeprazolu i diklofenaku skuteczność lecznicza, a także bezpieczeństwo stosowania produktu Diotop 75 mg/20 mg zostały uzasadnione w dostatecznym stopniu. Niemcy zgadzają się z wnioskami CHMP.

Na podstawie analizy wszystkich dostępnych danych CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Diotop 75 mg/20 mg w postaci twardych kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu i nazw produktów związanych jest pozytywny, w związku z czym zaleca udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył procedurę wyjaśniającą zgodnie z art. 29(4) dyrektywy 2001/83/WE, w której Niemcy zgłosiły zastrzeżenia dotyczące potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego;

- Komitet rozważył całość danych przedłożonych przez wnioskodawcę na poparcie produktu Diotop 75 mg/20 mg, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- Komitet uwzględnił sprawozdanie oceniające przedstawione przez (współ) sprawozdawcę;
- Komitet uznał, że przedstawione dane z piśmiennictwa wykazały w dostatecznym stopniu skuteczność i bezpieczeństwo stosowania proponowanego produktu złożonego w stałej dawce.

Z tego względu Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Diotop 75 mg/20 mg w postaci twardych kapsułek o zmodyfikowanym uwalnianiu i nazw produktów związanych jest pozytywny, w związku z czym zaleca udzielenie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I do opinii CHMP. Informacje o produkcie są takie same jak końcowa wersja opracowana w trakcie procedury grupy koordynacyjnej, o czym mowa w aneksie III do opinii CHMP.