

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

### *Bakgrund*

Diotop 75 mg/20 mg är ett kombinationsläkemedel med fast dos av diklofenaknatrium och omeprazol. Varje kapsel med modifierad frisättning innehåller 75 mg diklofenaknatrium (25 mg som enterogranulat och 50 mg som depotgranulat) samt 20 mg omeprazol (som enterogranulat). Den föreslagna indikationen är symtomatisk behandling av reumatoid artrit, osteoartrit och Bechterews sjukdom (pelvospondylit) hos vuxna patienter som riskerar att utveckla NSAID-relaterade magsår och/eller tolvfingertarmssår som kontrolleras tillräckligt väl med diklofenak och omeprazol.

Sökanden Temmler Pharma GmbH lämnade in en ansökan i Tyskland om godkännande för försäljning för Diotop 75 mg/20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning, i enlighet med artikel 10 b i direktiv 2001/83/EG. Ett decentraliserat förfarande, med Storbritannien som referensmedlemsstat och Österrike, Estland, Litauen, Lettland och Malta som berörda medlemsstater, ledde till en slutsats den 7 november 2016 (UK/H/6135/001/DC). Ansökan om decentraliserat förfarande drogs tillbaka från Estland, Litauen, Malta och Lettland under den nationella fasen. Detta hänskjutningsförfarande gäller läkemedlen i Storbritannien, Österrike och Tyskland.

Enligt artikel 10 b i direktiv 2001/83/EG ska nya kliniska eller icke-kliniska prövningar lämnas in för kombinationen (men inte de enskilda aktiva substanserna). Enligt "Notice to Applicants", volym 2A, kapitel 1, avsnitt 5.5<sup>1</sup> kan dock ett blandat underlag accepteras. Sökanden har lämnat in en litteraturgranskning gällande användningen av diklofenak och omeprazol i kombination. Dessutom hänvisar sökanden till relevanta kliniska riktlinjer.

Referensmedlemsstaten Storbritannien finner att de inlämnade bevisen är tillräckliga för att stödja säkerhets- och effektprofilen för Diotop 75 mg/20 mg. Tyskland intog dock ståndpunkten att just denna kombination av diklofenak och omeprazol vid de specifika doserna 75 mg/20 mg en gång dagligen aldrig har testats i någon publicerad studie och att inga nya kliniska uppgifter har tagits fram. Tyskland fann att extrapolering över olika substanser, doser och studier inte betraktas som ett godtagbart tillvägagångssätt, och att säkerheten och effekten av Diotop 75 mg/20 mg därför inte är tillräckligt påvisad.

Det noteras att bioekvivalens har påvisats mellan den fria kombinationen av de erkända referensberedningarna av de enskilda monokomponenterna och det föreslagna kombinationsläkemedlet med fast dos, och det finns inga obesvarade farhågor om kvaliteten eller icke-kliniska frågor.

### **Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering**

Diotop 75 mg/20 mg är avsett för symtomatisk behandling av reumatoid artrit, osteoartrit och Bechterews sjukdom hos vuxna patienter som riskerar att utveckla NSAID-relaterade magsår och/eller tolvfingertarmssår vars symtom kontrolleras tillräckligt väl med diklofenak och omeprazol.

Bioekvivalens har påvisats mellan Diotop 75 mg/20 mg och den fria kombinationen av de erkända referensberedningarna av de enskilda monokomponenterna.

Relevansen av omeprazols bidrag till läkemedlets eftersträvade terapeutiska effekt har påvisats; tillägg av en protonpumpshämmare hos patienter som behöver använda NSAID-medel på lång sikt och riskerar att utveckla gastroduodenala sår har tidigare rekommenderats av CHMP. Efter ett förfarande enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för Losec och associerade namn (EMA/H/A-30/1001) innefattar

<sup>1</sup> "Notice to Applicants", volym 2A, kapitel 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)

de harmoniserade indikationerna för omeprazol-läkemedel även förebyggandet av NSAID-relaterade magsår och tolvfingertarmssår hos patienter i riskzonen när omeprazol ges i dosen 20 mg dagligen. Dessutom finns det litteraturdata från flera stora randomiserade kontrollerade prövningar till stöd för säkerheten och effekten av omeprazol 20 mg dagligen vid behandling, underhåll och/eller förebyggande av NSAID-relaterade gastroduodenala sår hos patienter med artrit.

Dosen 75 mg diklofenak dagligen är godkänd för andra diklofenak-läkemedel i EU vid symtomatisk behandling av reumatisk sjukdom. Denna specifika dos stöds även av bibliografiska belägg som lämnats in av sökanden. Data från studier med högre doser av diklofenak eller andra NSAID-medel kan extrapoleras till att stödja den specifika kombinationens effekt och säkerhet. Dessutom förväntas inte mekanismerna för både NSAID-relaterad gastrointestinal toxicitet och omeprazols gastroprotektiva effekt skilja sig åt mellan de olika studerade icke-selektiva NSAID-medlen, som alla förknippas med en risk för övre gastrointestinala komplikationer. CHMP noterade även att det finns en risk för gastrointestinala komplikationer med diklofenak 75 mg dagligen, baserat på epidemiologiska data.

CHMP konstaterade att det inte finns några litteraturdata om den specifika fria kombinationen diklofenak 75 mg dagligen och omeprazol 20 mg dagligen. CHMP beaktade dock riktlinjen "Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products"<sup>2</sup> och enades om att utvecklingen av Diotop 75 mg/20 mg följer denna, eftersom riktlinjen inte utesluter extrapolering från högre doser och olika substanser om det finns vetenskapliga skäl för det. Inom ramen för den harmoniserade gastroprotektiva indikationen för omeprazol-läkemedel i EU, liksom samtliga data som sökanden lagt fram samt den välkända säkerhets- och effektprofilen för omeprazol och diklofenak, fann CHMP därför att den terapeutiska effekten och säkerheten av Diotop 75 mg/20 mg är tillräckligt motiverad. Tyskland godkänner CHMP:s slutsatser.

Efter genomgång av alla tillgängliga uppgifter anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Diotop 75 mg/20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför att godkännande för försäljning beviljas.

### **Skäl till CHMP:s yttrande**

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt hänskjutningen enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG där Tyskland väckte invändningar mot en potentiell allvarlig folkhälsorisk.
- Kommittén har beaktat samtliga data som sökanden lämnat in till stöd för Diotop 75 mg/20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning.
- Kommittén har beaktat (med-)rapportörens bedömningsrapport.
- Kommittén fann att de inlämnade bibliografiska uppgifterna tillräckligt påvisar säkerheten och effekten av det föreslagna kombinationsläkemedlet med fast dos.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Diotop 75 mg/20 mg hårda kapslar med modifierad frisättning och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför beviljande av godkännandet/godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.