

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La solicitud original presentada en el año 2000 de conformidad con el artículo 4, apartado 8, letra a), inciso ii), de la Directiva 65/65/CEE, relativo a la documentación bibliográfica para una nueva forma farmacéutica y concentración, se respaldó con la bibliografía publicada sobre la eficacia del diclofenaco tópico, así como con los datos de farmacocinética y un estudio clínico (9702 SUV) de la formulación para pulverización cutánea al 4 % propuesta.

MIKA Pharma GmbH solicitó que la autorización de comercialización de diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 % obtenida en el Reino Unido en 2001, y posteriormente en Austria, Estonia, Hungría, Irlanda, Letonia, Lituania y Eslovenia, también se reconociera en Alemania, Italia y España como parte de un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) en «segunda ronda».

Por consiguiente, la solicitud sujeta a este procedimiento de arbitraje se refiere a un procedimiento de reconocimiento mutuo de uso repetido (UK-H-0563-001-E-002) para diclofenaco sódico en solución para pulverización cutánea al 4 % (PL 18017/0006) con el Reino Unido como EMR y en el que intervienen Italia, España y Alemania como Estados miembros interesados.

El día 60 del procedimiento del CMDh se cumplió el 29 de marzo de 2018 y, dado que dos Estados miembros expresaron sus dudas con respecto a un posible riesgo grave para la salud pública (PSRPH) relacionado con la falta de eficacia del producto específico, el gel para pulverización al 4 %, y una extrapolación insuficiente de los datos de la bibliografía, en particular de otras formulaciones tópicas de diclofenaco (incluido Voltarol Emulgel) que contaban con pruebas suficientes de eficacia y seguridad, el Estado miembro de referencia (Reino Unido) inició el 5 de abril de 2018 un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE para solicitar al CHMP que evaluase la repercusión de las objeciones planteadas que constituyen un posible riesgo grave para la salud pública.

La documentación presentada por el solicitante como parte del procedimiento de arbitraje incorpora datos bibliográficos y debates sobre aspectos relacionados con la calidad, la farmacología clínica, la eficacia clínica y seguridad clínica.

Calidad

La comparación cualitativa se basa en la composición, el grado de ionización y la solubilidad completa del principio activo. Aunque la concentración de la pulverización cutánea propuesta es del 4 % en comparación con el 1 % o el 2 % de Emulgel, esta diferencia se diseñó para que la pulverización cutánea liberase una cantidad de diclofenaco en los tejidos locales similar a la de Emulgel.

Farmacología clínica

Los datos farmacocinéticos (FC) en plasma y tejidos obtenidos con el gel para pulverización en voluntarios sanos y en pacientes con inflamación aguda se compararon con los de Voltaren Sodium Gel y Voltaren Emulgel. La mayoría de los datos corresponden a comparaciones entre estudios en los que existían diferencias en las dosis y los métodos, por lo que no pueden extraerse conclusiones sólidas de estas comparaciones entre estudios. No obstante, en todos los estudios se notificaron sistemáticamente concentraciones mensurables de diclofenaco tras la aplicación del gel para pulverización con la exposición tanto sistémica como tópica (tejido subcutáneo y tejido muscular) en el lugar de acción. Los únicos datos comparativos intraestudio disponibles proceden del estudio de Martin y cols. de 1997, que indicaron que la absorción sistémica es similar con el gel para pulverización y con Emulgel, aunque no es posible extraer conclusiones sobre la equivalencia y la importancia clínica de la absorción sistémica. Numéricamente, la exposición con el gel para pulverización es menor que con Emulgel y no es posible determinar con exactitud su efecto sobre la eficacia. Sin embargo, la

exposición sistémica es lo suficientemente baja como para que el perfil de acontecimientos adversos observado con los AINE administrados por vía oral u otras vías sistémicas no sea problemático.

Eficacia clínica

El solicitante incluyó una revisión del estudio de Predel de 2013 (conocido antes de la publicación como estudio 9702SUV) sobre la eficacia del gel para pulverización en las lesiones agudas de tobillo. La respuesta definida como criterio de valoración principal, expresada como una disminución de la inflamación de al menos el 50 % durante 10 días de tratamiento en la «población completa de análisis» (PCA), se alcanzó en 87 de los 97 pacientes tratados con diclofenaco en gel para pulverización (89,7 %), en comparación con 74 de los 94 tratados con un placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (unilateral) y $p = 0,0467$ (bilateral). El estudio se diseñó y se dotó de potencia para demostrar la superioridad con un nivel de significación unilateral del 5 %, aunque el requisito actual corresponde a un nivel de significación unilateral del 2,5 %, que el estudio no logró alcanzar.

Se observó un efecto sobre el criterio de valoración secundario crítico correspondiente al dolor espontáneo medido en una escala analógica visual (EAV). La diferencia en la mediana de la puntuación en la EAV fue de 8 mm el día 3-4 y de 4,6 mm el día 7-8. En concreto, el criterio de valoración de interés principal es el dolor. Sin embargo, no puede considerarse que este estudio aporte pruebas confirmatorias de la eficacia del gel para pulverización, ya que el criterio de valoración principal no está validado y el análisis estadístico no cumple los requisitos reglamentarios. Sin embargo, puede considerarse que el estudio respalda la eficacia para inferir que el gel para pulverización tiene una actividad beneficiosa en el contexto de esta solicitud basada en documentación bibliográfica.

El solicitante también ha analizado los datos de los ensayos clínicos publicados sobre el diclofenaco tópico, incluido un estudio sobre los efectos de Emulgel en el dolor articular (Predel 2012), un estudio comparativo del parche de DHEP (diclofenaco hidroxietilpirrolidina), el parche de heparina y el parche de placebo (Constantino C y cols. 2011) y un estudio no controlado del gel de DHEP. Todos estos estudios aportan pruebas de la eficacia moderada de las formulaciones tópicas de diclofenaco autorizadas, y el más sólido de todos es el estudio de Predel de 2012 con Emulgel. Además, dado que se dispone de datos de la exposición sistémica y tópica con Emulgel a efectos de comparación con el gel para pulverización, el titular de la autorización de comercialización extrapoló los datos de eficacia de Emulgel al gel para pulverización basándose en una comparación de los criterios de valoración de la eficacia entre estudios; no obstante, existen factores de confusión debido a las diferencias en los métodos y las poblaciones de los estudios. Pese a todo, aunque se reconoce que no es posible atribuir directamente la eficacia de Emulgel al diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 %, también es razonable deducir a partir del estudio de apoyo de Predel de 2013, las comparaciones FC y las comparaciones entre estudios, que el diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 % tiene un efecto beneficioso cuyo alcance es similar al observado con otros productos de diclofenaco por vía tópica.

Seguridad clínica

El CHMP se mostró de acuerdo en que los AINE tópicos, incluido el diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 %, tienen un historial de seguridad demostrado durante mucho más de 10 años, que está respaldado por su baja biodisponibilidad sistémica en comparación, por ejemplo, con las formas farmacéuticas orales. En particular, su uso en general y para sustituir a los AINE administrados por vía oral u otras vías sistémicas contribuye de manera importante al bienestar de los pacientes a la vista de los datos de seguridad disponibles, que corroboran un riesgo mucho menor de acontecimientos adversos potencialmente graves en comparación con los productos que contienen diclofenaco administrados por vía sistémica.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

En resumen, la totalidad de los datos científicos respaldan que el diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 % tiene un perfil de seguridad y eficacia aceptable. Por consiguiente, el CHMP aceptó por mayoría que la relación riesgo/beneficio del diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 % es favorable.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE;
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con las objeciones planteadas como un posible riesgo grave para la salud pública. El Comité ha examinado los datos disponibles presentados en apoyo del uso de diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 %, solución para pulverización cutánea y denominaciones asociadas, entre los que se incluye una comparación de los aspectos de calidad en relación con los productos autorizados de diclofenaco para uso tópico, así como datos bibliográficos sobre la farmacocinética (local y sistémica) y datos de eficacia y seguridad.
- El Comité consideró que la totalidad de los datos presentados justificaba la eficacia del medicamento cuya autorización se solicita y la extrapolación de los datos bibliográficos, en particular de los datos existentes sobre las formulaciones tópicas de diclofenaco, incluidas las formulaciones de Voltarol Emulgel.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de diclofenaco sódico en gel para pulverización al 4 %, solución para pulverización cutánea y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.