

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Direktiivi 65/65/EMÜ artikli 4 punkti 8 alapunkti a alapunkti ii alusel 2000. aastal esitatud algse taotluse (bibliograafiline taotlus uue ravimvormi ja tugevuse heakskiitmiseks) toetuseks esitati kirjandusandmed paikse diklofenaki efektiivsuse kohta ning ka taotlusega hõlmatud 4% nahasprei farmakokineetilised andmed ja kliinilisest uuringust (9702 SUV) pärit andmed.

MIKA Pharma GmbH taotles Ühendkuningriigis 2001. aastal ning hiljem Austrias, Eestis, Iirimaa, Leedus, Lätis, Sloveenias ja Ungaris ravimi Diclofenac Sodium Spray Gel 4% (diklofenaknaatriumi 4% geelsprei) müügiloo tunnustamist Hispaanias, Itaalias ja Saksamaal vastastikuse tunnustamise menetluse teise etapi raames.

Seetõttu on käesoleva esildisega hõlmatud taotlus seotud korduvtaotluse vastastikuse tunnustamise menetlusega (UK-H-0563-001-E-002), milles käsitleti ravimit Diclofenac Sodium Spray Gel 4% (nahasprei, lahus) (PL 18017/0006) ning kus viiteliikmesriik oli Ühendkuningriik ning asjaomased liikmesriigid Hispaania, Itaalia ja Saksamaa.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma menetluse 60. päev oli 29. märts 2018 ja kuna kaks liikmesriiki väljendasid kahtlust võimaliku tõsise ohu kohta rahvatervisele, mis tulenes 4% geelsprei efektiivsuse puudumisest ja puudulikest seostamisest kirjandusandmetega, eeskätt diklofenaki teiste paiksete ravimvormide (sh Voltarol Emulgeli) andmetega, mille efektiivsus- ja ohutustõendeid peeti piisavaks, tegi viiteliikmesriik Ühendkuningriik 5. aprillil 2018 esildise direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 alusel ning palus inimravimite komiteel hinnata võimaliku rahvatervisele avalduva ohu kohta esitatud vastuväidete mõju.

Taotleja esitas esildismenetluses kirjandusandmed ning kvaliteedi, kliinilise farmakoloogia, kliinilise efektiivsuse ja ohutuse aspektide arutelude tulemused.

Kvaliteet

Kvalitatiivne võrdlus põhines toimeaine koostisel, ionisatsioonimääral ja täielikul lahustuvusel. Ehkki taotlusega hõlmatud nahasprei tugevus on 4% ja Emulgelil on see 1% või 2%, oli nahasprei tugevuse muutmise eesmärk tagada, et diklofenakki imenduks ümbritsevasse kudedesse sarnases koguses nagu Emulgel.

Kliiniline farmakoloogia

Tervetelt vabatahtlikelt ning ägeda põletikuga patsientidelt kogutud geelsprei plasmakontsentratsiooni ja kudede farmakokineetilisi andmeid võrreldi Voltaren Sodium Geli ja Voltaren Emulgeli vastavate andmetega. Suurem osa andmetest on pärit uuringuvahelistest võrdlustest, kuid uuringutes kasutati erinevaid annuseid ja meetodeid, mistõttu ei saa nende võrdluste alusel teha kindlaid järeldusi. Sellegipoolest nähtub eri uuringutest järjepidevalt, et pärast geelsprei manustamist tuvastati toimekohal mõõdetavas koguses diklofenakki nii süsteemset kui ka lokaalset ekspositsiooni (nahaaluskude ja lihaskude) arvesse võttes. Ainsad kättesaadavad uuringuvahelise võrdluse andmed pärinevad uuringust Martin jt 1997, milles viidati, et geelsprei ja Emulgeli süsteemne imendumine on võrreldav, kuid ekvivalentsuse ja süsteemse imendumise kliinilise olulisuse kohta ei ole võimalik järeldust teha. Arvandmeid arvestades on geelsprei ekspositsiooni ulatus väiksem kui Emulgelil ning selle mõju efektiivsusele ei ole võimalik täpselt tuvastada. Sellegipoolest on süsteemne ekspositsioon piisavalt väike, et suukaudsete või muude süsteemselt manustatavate NSAIDidega täheldatud kõrvalnähtude profiil ei tekita probleeme.

Kliiniline efektiivsus

Taotleja esitas ülevaate Predeli 2013. aasta uuringust [enne avaldamist nimetusega 9702SUV] geelsprei efektiivsuse kohta ägeda pahkluuvigastusega patsientidel. Esmase tulemusnäitajana määratletud ravivastus (turse vähemalt 50% vähenemine 10 ravipäeva jooksul täieliku analüüsi rühmas) tekkis 87 patsiendil 97 patsiendist, keda raviti diklofenaki geelspreiga (89,7%), ning 74 patsiendil 94 patsiendist platseeborühmas (78,7%); $p = 0,0292$ (ühepoolne test) ja $p = 0,0467$ (kahepoolne test). Uuring oli kavandatud nii, et tõendada paremust 5% olulisuse tasemega ühepoolses testis, kuid tänapäeval on nõutav 2,5% olulisuse tase ühepoolses testis, mida uuringuga ei saavutatud.

Mõju täheldati teisese kriitilise tähtsusega näitaja, spontaanse valu visuaalse analoogskaala (VAS) skooris. VASi mediaanskoori erinevus oli 8 mm 3.–4. päeval ja 4,6 mm 7.–8. päeval, eelkõige peamise tulemusnäitaja (valu) lõikes. Sellegipoolest ei saa selle uuringu alusel lõplikult tõendada geelsprei efektiivsust, sest esmane tulemusnäitaja ei ole valideeritud ning statistiline analüüs ei vasta regulatiivnõuetele. Teisalt võib järeldada, et uuring pakub geelsprei efektiivsust toetavaid andmeid, mille alusel kinnitada kasulikku toimet käesoleva bibliograafilise taotluse kontekstis.

Taotleja vaatas läbi ka paikse diklofenaki kohta kättesaadavad avaldatud kliiniliste uuringute andmed, sh uuring Emulgeli toime kohta liigesevalu vastu (Predel 2012), uuring, milles patsiendid kasutasid diklofenak-hüdroksüetüülpirrolidiini (DHEP) plaastrit, hepariiniplaastrit või platseeboplaastrit (Constantino, C. jt 2011), ja kontrollrühmata uuring DHEP-geeli kohta. Kõikidest nendest uuringutest nähtub heakskiidetud paiksete diklofenaki ravimvormide mõõdukas efektiivsus; neist on kõige usaldusväärsem Predeli 2012. aasta uuring (Emulgel). Et geelsprei puhul on võrdluseks olemas Emulgeli süsteemse ja lokaalse ekspositsiooni andmed, seostas müügiloo hoidja geelsprei efektiivsusandmed Emulgeli efektiivsusandmetega, lähtudes efektiivsuse tulemusnäitajate uuringuvahelisest võrdlusest; siiski tuleb arvesse võtta uuringumeetodite ja -populatsioonide erinevusi. Kuigi tunnistatakse, et Emulgeli efektiivsust ei saa otseselt omistada ravimile Diclofenac Sodium Spray Gel 4%, on sellegipoolest mõistlik järeldada, et ravimil Diclofenac Sodium Spray Gel 4% on toetavat uuringut Predel 2013, farmakokineetiliste andmete võrdlust ja uuringuvahelist võrdlust arvesse võttes samasugune kasulik toime nagu muudel paiksetel diklofenakravimitel.

Kliiniline ohutus

Inimravimite komitee nentis, et paiksete NSAIDide, sealhulgas Diclofenac Sodium Spray Gel 4% kohta on olemas enam kui 10 aasta ohutusandmed ning et ohutust toetab nende väike süsteemne biosaadavus võrreldes näiteks suukaudsete ravimvormidega. Eeskätt parandab paiksete NSAIDide kasutamine suukaudsete ja muude süsteemselt manustatavate NSAIDide asemel oluliselt patsientide heaolu, võttes arvesse olemasolevaid ohutusandmeid, mille kohaselt on paiksete NSAIDidega märksa väiksem risk potentsiaalselt tõsiste kõrvalnähtude tekkeks kui süsteemselt manustatavate diklofenakravimitega.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kokkuvõttes on Diclofenac Sodium Spray Gel 4% ohutus- ja efektiivsusprofiil kõiki teaduslikke tõendeid arvestades vastuvõetav. Seetõttu otsustas inimravimite komitee häälteenamusega, et Diclofenac Sodium Spray Gel 4% kasulikkuse ja riski suhe on soodne.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et:

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist.
- Komitee arutas kõiki taotleja esitatud andmeid seoses vastuväidetega võimaliku tõsise ohu kohta rahvatervisele. Komitee võttis arvesse ravimi Diclofenac Sodium Spray Gel 4% (nahasprei, lahus) ja seotud nimetuste toetuseks esitatud kättesaadavaid andmeid, sealhulgas kvaliteediaspektide võrdlust heakskiidetud paiksete diklofenakravimitega ja kirjandusandmeid, mis sisaldasid farmakokineetika (lokaalne ja süsteemne ekspositsioon) ning efektiivsuse ja ohutuse andmeid.
- Komitee oli arvamusel, et esitatud andmed tervikuna toetavad taotlusega hõlmatud ravimi efektiivsust ja seostamist kirjandusandmete, eeskätt diklofenaki paiksete ravimvormide, sealhulgas Voltarol Emulgeli ravimvormide kohta kättesaadavate andmetega.

Seetõttu on komitee arvamusel, et ravimi Diclofenac Sodium Spray Gel 4% (nahasprei, lahus) ja seotud nimetuste kasulikkuse ja riski suhe on soodne, ning soovib seega anda inimravimite komitee arvamuse I lisas loetletud ravimite müügiloa(d). Ravimiteave jääb selliseks nagu koordineerimisrühma menetluses kokkulepitud lõplikus versioonis, kooskõlas inimravimite komitee arvamuse III lisaga.