

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Informations générales

Les comprimés de Diclofenac 50 mg contiennent de l'épolamine de diclofénac, un sel de diclofénac, formé par la combinaison de l'acide diclofénamique avec l'amine tertiaire N-(2-hydroxyéthyl)-pyrrolidine. Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui inhibe la synthèse des prostaglandines par inhibition des deux isoenzymes COX-1 et COX-2 de la voie métabolique de l'acide arachidonique.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour Diclofenac (épolamine) 50 mg, comprimés à libération immédiate, a été déposée conformément à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE. Une étude démontrant la bioéquivalence des comprimés d'épolamine de diclofénac avec Flector (épolamine de diclofénac), granulés pour solution buvable, chez des volontaires sains à jeun a été déposée par le demandeur à l'appui de cette AMM. De plus, un essai de dissolution comparatif à pH 5,5 a mis en évidence la libération immédiate à partir du produit d'essai et du produit de référence, ce qui a été utilisé pour étayer la vitesse et le degré d'absorption comparatifs *in vivo* en cas de prise au moment des repas.

La rubrique 4.2 du RCP proposé pour Diclofenac (épolamine) 50 mg, comprimés à libération immédiate, est conforme au produit de référence, et recommande le mode d'administration suivant : *«... les comprimés sont à avaler entiers sans les croquer avec un verre d'eau, de préférence pendant ou après le repas. En cas de crise aiguë, il est conseillé de prendre les comprimés avant le repas.»*

Toutefois, les États membres de l'UE ayant soulevé des objections ont estimé que l'effet des aliments sur C_{max} peut dépendre de la formulation dans le cas du diclofénac, et que d'après les données scientifiques disponibles, la différence potentielle de biodisponibilité (diminution de C_{max} jusqu'à 70 %) peut atteindre un niveau tel que l'utilisation sûre et efficace du médicament s'en trouve compromise. Compte tenu de ces éléments, il a été avancé qu'une étude chez des sujets non à jeun était nécessaire afin d'écarter tout risque d'absence de bioéquivalence en cas d'administration au moment du repas. Les préoccupations concernant un risque potentiel grave pour la santé publique (PSRPH) ont subsisté, et la procédure a été renvoyée par l'État membre de référence au CMDh.

Lors la procédure de saisine du CMDh qui a suivi, aucun consensus n'a pu être obtenu, dans la mesure où les États membres de l'UE ayant soulevé des objections ont maintenu leurs objections, qui ont été considérées comme représentant un risque potentiel grave pour la santé publique. Le CMDh a, par conséquent, transmis la question au CHMP dans le cadre d'une procédure de saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Le demandeur a fourni des données tirées d'une étude de bioéquivalence des comprimés d'épolamine de diclofénac avec Flector, granulés pour solution buvable, chez des volontaires sains à jeun. Il s'agissait d'une étude croisée 2x2 ouverte randomisée, à dose unique, dont le plan était acceptable. Les critères de bioéquivalence prédéfinis étaient respectés aussi bien pour C_{max} que pour ASC. Les résultats de l'étude comparative de bioéquivalence à jeun démontrent la bioéquivalence entre les produits de référence et d'essai pour tous les paramètres pharmacocinétiques.

Cependant, il n'y a pas eu de données présentées pour montrer l'effet comparé de la consommation concomitante d'aliments entre le produit d'essai et le produit de référence à l'appui de cette demande, sachant que la recommandation du RCP à la rubrique 4.2 est que les comprimés d'épolamine de diclofénac doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, de préférence pendant ou après le repas.

Comme l'a demandé le CHMP, le demandeur a par ailleurs effectué une recherche bibliographique dans les bases de données Medline et Embase. Aucune étude d'interaction alimentaire n'a été identifiée avec l'épolamine de diclofénac. Pour le sel de sodium et de potassium, et l'acide, un effet de la consommation concomitante d'aliments est évident dans la plupart des études. La diminution moyenne de C_{max} observée en cas de consommation concomitante d'aliments va de 21 % à 69 %. Il existe peu de comparaisons intra-études disponibles. Selon Desjardins et al. (2015)¹, il y a eu une diminution de 60 % de C_{max} pour une gélule de diclofénac acide, contre une diminution de 43 % de C_{max} pour un comprimé de diclofénac sel de potassium, en cas d'administration au moment du repas par rapport à à jeun. Chen et al (2015)² ont fait état d'une diminution de 69 % de C_{max} pour une solution de sel de potassium tamponnée, contre une diminution de 28 % pour un comprimé de sel de potassium, en cas d'administration au moment du repas par rapport à à jeun.

En résumé, cet examen de la littérature effectué par le demandeur sur l'ampleur de l'effet des aliments sur la vitesse d'absorption avec les formulations de diclofénac à libération immédiate, a permis de conclure que cet effet se traduisait en moyenne par une diminution de 50 % sur C_{max} et des délais variables sur T_{max}, sans réduction du degré d'exposition systémique. Au vu des preuves solides d'un effet des aliments sur C_{max} et T_{max}, il a été conclu que cet effet dépend à la fois de la substance médicamenteuse et de la formulation.

Le CHMP était d'accord avec le demandeur sur le fait que l'effet des aliments sur C_{max} du diclofénac dépend à la fois de la substance médicamenteuse et de la formulation, d'après l'examen de la littérature, qui inclut les sels de potassium et de sodium, et l'acide.

Les conseils du PKWP ont également été sollicités au cours de cette procédure. En résumé, le PKWP était d'avis qu'en cas de prise de nourriture, la C_{max} est extrêmement variable; le rapport de la C_{max} à jeun/pendant un repas variait de 26 à 73 % pour les différentes formulations, et des formulations qui sont bioéquivalentes en cas d'administration à jeun peuvent ne pas être bioéquivalentes en cas d'administration pendant le repas, notamment si la forme galénique est différente. Par conséquent, puisque les comprimés d'épolamine de diclofénac et les granulés d'épolamine de diclofénac pour solution, le produit de référence, sont des formulations pharmaceutiques orales différentes, et puisque les données de la littérature montrent que l'effet des aliments sur la C_{max} du diclofénac ne dépend pas uniquement de la substance médicamenteuse, mais aussi de la formulation, il ne peut dans ce cas être conclu à la bioéquivalence que si la bioéquivalence est démontrée en cas d'administration pendant le repas ainsi qu'à jeun. Le CHMP a approuvé l'avis du PKMP.

Pendant la réunion du CHMP, le demandeur a présenté son point de vue lors d'une explication orale. Un résumé de l'étude de bioéquivalence à jeun a été présenté, et un examen de la littérature a été soumis. Même si le demandeur a fait valoir qu'une absence de bioéquivalence à jeun permet de prédire une absence de bioéquivalence au moment des repas d'après la littérature soumise, le CHMP a estimé que l'argument inverse, à savoir qu'une bioéquivalence à jeun permette de prédire une bioéquivalence au moment des repas, ne saurait être retenu sans qu'il y ait des preuves pour l'étayer.

Par conséquent, le CHMP estime que la bioéquivalence des comprimés d'épolamine de diclofénac et du produit de référence, les granulés d'épolamine de diclofénac pour solution, n'a pas été démontrée pour cette demande d'autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 10, paragraphe 1, étant donné qu'il ne peut être conclu à la bioéquivalence en l'absence d'étude de bioéquivalence au moment des repas. Le CHMP considère donc que le rapport bénéfice-risque est négatif.

¹ Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, Young CL. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. Clin Ther, 2015, 37(2), 448-461.

² Chen C, Bujanover S, Kareht S, Rapoport AM. Differential pharmacokinetics of diclofenac sodium for oral solution vs immediate-release tablets from a randomised trial: effect of fed and fasting conditions. Headache, 2015, 55(5), 265-275.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par le Royaume-Uni au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE où la France et la Slovaquie ont soulevé des objections qui ont été considérées comme un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a examiné les données présentées par le demandeur à l'appui de ce médicament particulier, Diclofenac (Altergon) 50 mg, comprimés;
- le comité a estimé que dans ce cas, la bioéquivalence de Diclofenac 50 mg, comprimés, avec le produit de référence, Flector granulés pour solution buvable, doit être démontrée également en cas de prise au moment des repas, au vu de la littérature disponible démontrant que la Cmax de différentes formulations de diclofénac est affectée de façon différente en présence d'aliments;
- le comité a donc conclu qu'il existait un manque de données pertinentes pour appuyer le rapport bénéfice-risque positif de ce médicament Diclofenac 50 mg, comprimés.

Le comité, en conséquence, considère que le rapport bénéfice-risque de Diclofenac n'est pas favorable.

Par conséquent, le comité recommande le refus de l'autorisation de mise sur le marché de Diclofenac (Altergon) dans l'État membre de référence et les États membres concernés.