

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La demande originale soumise en 2000 en vertu de l'article 4, point 8, sous a), alinéa ii), de la directive 65/65/CEE - une documentation bibliographique d'une nouvelle forme pharmaceutique et d'une nouvelle concentration, a été étayée par la littérature publiée sur l'efficacité du diclofénac administré par voie topique ainsi que par des données issues de la pharmacocinétique et d'une étude clinique (9702 SUV) consacrée à la formulation à 4 % pour pulvérisation cutanée proposée.

MIKA Pharma GmbH a demandé que l'autorisation de mise sur le marché pour Diclofenac Sodium Spray Gel 4% octroyée par le Royaume-Uni en 2001, puis par l'Autriche, l'Estonie, la Hongrie, l'Irlande, la Lettonie, la Lituanie et la Slovaquie, soit également reconnue en Allemagne, en Italie et en Espagne dans le cadre d'une «deuxième vague» de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM).

La demande faisant l'objet de la présente saisine concerne donc une utilisation répétée de la procédure de reconnaissance mutuelle (UK-H-0563-001-E-002) pour la solution pour pulvérisation cutanée de diclofénac sodique 4 % (PL 18017/0006) auprès du Royaume-Uni en tant qu'État membre de référence et qui concerne l'Italie, l'Espagne, l'Allemagne en tant qu'États membres concernés.

Le 60e jour de la procédure menée par le Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) correspondait au 29 mars 2018, et étant donné que deux États membres ont soulevé des préoccupations à l'égard d'un risque potentiel grave pour la santé publique associé à l'absence d'efficacité du produit Spray Gel 4 % spécifique et de relais adéquat dans la littérature, notamment avec d'autres formulations de diclofénac topique (dont le Voltarol Emulgel) pour lequel il a été admis qu'il existait suffisamment de preuves adéquates de son efficacité et de sa sécurité, le 5 avril 2018, l'État membre de référence (le Royaume-Uni) a déclenché une saisine en vertu de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, demandant au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'évaluer l'incidence des objections soulevées qui constituent un risque potentiel grave pour la santé humaine.

Les soumissions du demandeur dans le cadre de la procédure de saisine incluent des données issues de la littérature et des débats portant sur des aspects de la qualité, de la pharmacologie clinique, de l'efficacité clinique et de la sécurité clinique.

Qualité

La comparaison qualitative se fonde sur la composition, le degré d'ionisation et la solubilité totale de la substance active. Bien que la concentration du pulvérisateur cutané proposé soit de 4 %, alors qu'Emulgel offre une concentration de 1 ou 2 %, cette différence dans le pulvérisateur cutané a été conçue pour pouvoir administrer une dose de diclofénac dans les tissus locaux similaire à celle de l'Emulgel.

Pharmacologie clinique

Les données pharmacocinétiques du SprayGel dans le plasma et les tissus chez des volontaires sains ainsi que des patients présentant une inflammation aiguë, sont comparées à celles du gel Voltaren Sodium et Voltaren Emulgel. La plupart des données sont issues de comparaisons entre des études qui utilisent des doses et des méthodes différentes; aussi, aucune conclusion fiable ne peut être tirée de ces comparaisons croisées. Quoi qu'il en soit, on observe systématiquement dans ces études que des taux de diclofénac mesurables ont été rapportés après application du Spray Gel, que ce soit par exposition systémique ou par exposition topique (tissu sous-cutané et tissu musculaire) au niveau du site d'action. Les seules données comparatives inter-étude disponibles proviennent de l'étude de Martin et al. en 1997 qui indiquait que l'absorption systémique est comparable pour Spray Gel et Emulgel, mais aucune conclusion sur l'équivalence – et la pertinence clinique de l'absorption systémique – ne peut être tirée. D'un point de vue chiffré, l'exposition du Spray Gel est inférieure à celle de l'Emulgel et

son incidence sur l'efficacité ne peut être établie avec exactitude. Cependant, l'exposition systémique est suffisamment faible pour que le profil d'événements indésirables observé avec des AINS administrés par voie orale ou une autre voie systémique ne pose aucun problème.

Efficacité clinique

Le demandeur a inclus un examen de l'étude Predel de 2013 (auparavant connue comme l'étude 9702SUV) sur l'efficacité du Spray Gel dans les blessures aiguës de la cheville. Une réponse au critère d'évaluation primaire défini, exprimé sous la forme d'une diminution de l'œdème d'au moins 50 % pendant les 10 jours du traitement pour la «série d'analyses complète», a été obtenue chez 87 patients sur 97 au total traités par gel pulvérisateur de diclofénac (89.7%) par comparaison avec 74 patients sur 94 traités avec un placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (unilatéral) et $p = 0,0467$ (bilatéral). Cette étude avait été conçue pour démontrer la supériorité avec un taux considérable de 5 % en unilatéral, mais le critère actuel est désormais un taux de signification de 2,5 % en unilatéral, ce que l'étude n'est pas parvenue à atteindre.

Une incidence a été observée sur le critère d'évaluation secondaire critique de l'échelle visuelle analogique des douleurs spontanées (EVA). La différence au niveau du score EVA médian était de 8 mm au Jour 3/4 et de 4,6 mm au Jour 7/8. Plus particulièrement, le critère d'évaluation qui suscite le plus d'intérêt est la douleur. Cependant, cette étude ne peut être considérée comme offrant des preuves confirmant l'efficacité du Spray Gel dans la mesure où le critère d'évaluation primaire n'est pas validé et l'analyse statistique ne satisfait pas aux exigences réglementaires. L'étude peut toutefois être considérée comme permettant d'étayer l'efficacité et de déduire que Spray Gel présente une activité bénéfique dans le contexte de cette application bibliographique.

Le demandeur a également examiné la littérature disponible publiée, issue des essais cliniques, et consacrée au diclofénac topique, notamment une étude sur les effets de l'Emulgel sur les douleurs articulaires (Predel 2012), une étude sur le plâtre d'HEPD (hydroxyéthylpyrrolidine de diclofénac), le plâtre d'héparine ou le plâtre placebo (Constantino C et al., 2011) et une étude non contrôlée portant sur le gel d'HEPD. Toutes ces études apportent des preuves de l'efficacité modeste pour les formulations de diclofénac topique autorisées, la plus fiable étant l'étude Predel 2012 consacrée à l'Emulgel. Dans la mesure où des données sur l'exposition systémique et topique de l'Emulgel sont disponibles et peuvent être comparées à celles du Spray Gel, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a établi un lien entre l'efficacité de l'Emulgel et celle du Spray Gel en s'appuyant sur une comparaison croisée des critères d'évaluation de l'efficacité, lesquels sont toutefois marqués par des différences dans les méthodes et les populations des études concernées. S'il est admis que l'efficacité d'Emulgel ne saurait être directement attribuée au Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, il reste cependant raisonnable de déduire que le Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % présente un bénéfice positif d'après l'étude justificative Predel 2013, la comparaison des pharmacocinétiques et les comparaisons entre études dans une plage similaire à celle observée pour les autres produits de diclofénac topique.

Sécurité clinique

Le CHMP est convenu que les AINS topiques, dont le Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, présentent un profil de sécurité éprouvé depuis bien plus de 10 ans, ce que vient confirmer leur faible biodisponibilité systémique en comparaison avec, par exemple, des formes pharmaceutiques orales. Plus particulièrement, leur utilisation et leur substitution par des AINS administrés par voie orale et par d'autres voies systémiques contribuent fortement au bien-être des patients selon les données de sécurité disponibles, ce qui vient soutenir un risque significativement inférieur d'événements indésirables graves potentiels par comparaison avec des produits contenant du diclofénac administrés par voie systémique.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

En résumé, lorsqu'elles sont considérées dans leur ensemble, la totalité des preuves scientifiques confortent le fait que Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % a un profil de sécurité et d'efficacité acceptable. En conséquence, le CHMP est convenu à la majorité de ses membres que le rapport bénéfice/risque du Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % est favorable.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le demandeur en ce qui concerne les objections soulevées comme constituant un risque potentiel grave pour la santé publique. Le comité a examiné les données disponibles soumises à l'appui de l'utilisation de la solution pour pulvérisation cutanée Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % et noms associés, lesquelles incluaient une comparaison des aspects de la qualité associés aux produits à base de diclofénac topique autorisés, la littérature portant sur la pharmacocinétique (locale et systémique) ainsi que les données sur l'efficacité et la sécurité;
- le comité était d'avis que la totalité des données soumises justifiait l'efficacité du produit médicamenteux demandé ainsi que l'établissement d'un lien avec la littérature, et plus particulièrement avec les données existantes concernant les formulations de diclofénac topique, telles que les formulations d'Emulgel.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de la solution pour vaporisation cutanée de Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % et noms associés est favorable et a donc recommandé l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les produits médicinaux mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.