

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Izvorna prijava iz 2000. na temelju članka 4.8 (a) stavka II. Direktive 65/65/EEZ – bibliografski podatci za novi farmaceutski oblik i jačinu – potkrijepljena je objavljenom literaturom o učinkovitosti diklofenaka za lokalnu primjenu, kao i podacima iz farmakološkog i kliničkog ispitivanja (9702 SUV) predložene formulacije spreja za kožu jačine 4 %.

Tvrtka MIKA Pharma GmbH zatražila je da odobrenje za puštanje lijeka u promet za Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % koje je izdala Ujedinjena Kraljevina (UK) 2001., a nakon toga i Austrija, Estonija, Mađarska, Irska, Latvija, Litva i Slovenija, bude priznato i u Njemačkoj, Italiji i Španjolskoj u „drugom valu” postupka o uzajamnom prepoznavanju (MRP).

Predmet prijave ovog upućivanja stoga se odnosi na ponovljenu upotrebu postupka uzajamnog prepoznavanja (UK-H-0563-001-E-002) za lijek Diclofenac sodium 4% za kožnu primjenu (PL 18017/0006), pri čemu je UK referentna država članica, a postupak uključuje Italiju, Španjolsku i Njemačku kao predmetne države članice.

60. dan postupka CMDh-a bio je 29. ožujka 2018. Budući da su dvije države članice izrazile zabrinutost u pogledu mogućeg ozbiljnog rizika za javno zdravlje u vezi s manjkom učinkovitosti specifičnog lijeka jačine 4 % u obliku gela u spreju i manjkavim upućivanjem na literaturu, posebno u odnosu na druge formulacije diklofenaka za lokalnu primjenu (uključujući Voltarol Emulgel) za koje je poznato da ne postoje odgovarajući dokazi učinkovitosti i sigurnosti, referentna država članica (UK) 5. travnja 2018. pokrenula je postupak upućivanja na temelju članka 29. stavka 4. Direktive 2001/83/EZ i od CHMP-a je zatražila procjenu učinka postojećih prigovora koji se odnose na moguću ozbiljnu opasnost za javno zdravlje.

Podatci koje je podnio podnositelj prijave u okviru postupka upućivanja obuhvaćaju rasprave iz literature o kakvoći, kliničkoj farmakologiji, kliničkoj učinkovitosti i kliničkoj sigurnosti.

Kakvoća

Usporedba kakvoće temelji se na sastavu, stupnju ionizacije i potpunoj topivosti djelatne tvari. Iako jačina predloženog spreja za kožu iznosi 4 % u usporedbi s lijekom Emulgel jačine 1 % ili 2 %, ta razlika u spreju za kožu omogućuje primjenu slične količine diklofenaka na lokalna tkiva kao i kod lijeka Emulgel.

Klinička farmakologija

Farmakokinetički podatci za plazmu i tkivo za SprayGel u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s akutnom upalom uspoređeni su s podacima bolesnika koji su primali Voltaren Sodium Gel i Voltaren Emulgel. Većina podataka uglavnom su usporedbe iz više ispitivanja te se odnose na različite doze i načine primjene tako da iz njih nije moguće izvući zaključke utemeljene na više ispitivanja. Međutim, u ispitivanjima je dosljedno prikazano da su prijavljene mjerljive razine diklofenaka nakon primjene gela u spreju, i kod sustavne i lokalne izloženosti (subkutano tkivo i mišićno tkivo) na mjestu primjene. Jedinu komparativni podatci dostupni su iz ispitivanja koje su proveli Martin i dr. iz 1997. u kojem je pokazano da se sustavna apsorpcija lijekova Spraygel i Emulgel može usporediti, ali nije moguće donijeti zaključak o ekvivalentnosti ni o kliničkoj važnosti sustavne apsorpcije. Brojčana izloženost lijeka Spraygel niža je od izloženosti lijeka Emulgel te se njegov učinak na učinkovitost ne može sigurno procijeniti. No, sustavna je izloženost dovoljno niska da profil nuspojava koji je primijećen u NSAID-ova za oralnu ili drugu sustavnu primjenu nije problematičan.

Klinička djelotvornost

Podnositelj prijave uključio je procjenu ispitivanja Predel iz 2013. (prethodno izdanje poznato je kao ispitivanje 9702SUV) o učinkovitosti lijeka Spraygel u pogledu akutne ozljede zgloba. Definirana

primarna krajnja točka odgovora, izražena kao smanjenje oteknuća za najmanje 50 % tijekom 10 dana liječenja za „potpuni skup za analizu” (FAS), dosegnuta je u 87/97 bolesnika koji su liječeni gelom u spreju s diklofenakom (89,7 %) u usporedbi sa 74/94 bolesnika liječenih placebom (78,7 %); $p = 0,0292$ (jednostrano) i $p = 0,0467$ (dvostrano). Ispitivanje je osmišljeno i pokrenuto da bi se pokazala nadmoćnost uz razinu značajnosti od 5 % za jednostrano ispitivanje, ali trenutačni zahtjev jest razina značajnosti od 2,5 % za jednostrano ispitivanje, a taj zahtjev ispitivanje nije ispunilo.

Primijećen je učinak na kritičnu sekundarnu krajnju točku vizualne analogne ljestvice vizualne boli (VAS). Razlika u srednjoj vrijednosti VAS-a iznosila je 8 mm za 3. i 4. dan te 4,6 mm za 7. i 8. dan. Posebice krajnju točku od glavnog interesa, odnosno bol. No, ovo ispitivanje ne pruža nepobitne dokaze o učinkovitosti lijeka Spraygel jer primarna krajnja točka nije potvrđena, a statistička analiza ne ispunjava regulatorne zahtjeve. Međutim, ovim se ispitivanjem potkrepljuju podatci o učinkovitosti lijeka Spraygel i njegovom blagotvornom djelovanju u kontekstu ove bibliografske prijave.

Podnositelj prijave pregledao je i dostupnu objavljenu literaturu o kliničkim ispitivanjima o diklofenaku za lokalnu primjenu, uključujući ispitivanje o učincima lijeka Emulgel na bol u zglobovima (Predel 2012.), ispitivanje o DHEP-u (zavoj diklofenaka hidroksietilpirolidin), heparinskom zavoju ili placebo zavoju (Constantino C. i dr. 2011.) i nekontrolirano ispitivanje o gelu DHEP. Sva ta ispitivanja pružaju dokaze o skromnoj učinkovitosti odobrenih formulacija diklofenaka za lokalnu primjenu, pri čemu najopsežnije dokaze ima ispitivanje lijeka Emulgel (Predel, 2012.). Budući da su podatci o sustavnoj i lokalnoj izloženosti lijeka Emulgel dostupni za usporedbu s podacima za Spraygel, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet povezuje učinkovitost lijekova Emulgel i Spraygel na temelju usporedbe iz više ispitivanja krajnjih točki učinkovitosti, no one nisu potpuno jasne zbog različitih metoda i populacija korištenih u ispitivanju. Štoviše, iako je utvrđeno da se učinkovitost lijeka Emulgel ne može izravno pripisati gelu Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, također je razumno pretpostaviti da Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % ima sličan blagotvoran učinak kao i drugi lijekovi s diklofenakom za lokalnu primjenu na temelju ispitivanja Predela iz 2013., farmakokinetičkoj usporedbi i usporedbi iz više ispitivanja.

Klinička sigurnost

CHMP se složio s tvrdnjom da NSAID-ovi, uključujući Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % imaju dokazani sigurnosni profil već više od 10 godina, a potkrepljuje ga niska sustavna biodostupnost u usporedbi s npr. oralnim farmaceutskim oblicima. Njihova uporaba i zamjena oralnih i drugih NSAID-ova za sustavnu primjenu uvelike doprinosi dobrobiti bolesnika u pogledu dostupnih podataka o sigurnosti. To podržava značajno smanjeni rizik od mogućih ozbiljnih nuspojava u usporedbi s lijekovima koji sadrže diklofenak za sustavnu primjenu.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Uglavnom, ukupni znanstveni dokazi govore u prilog tome da lijek Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % ima prihvatljivi sigurnosni i djelotvorni profil. Stoga je CHMP većinski odlučio da je omjer koristi i rizika za Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % povoljan.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio arbitražni postupak u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio ukupne podatke koje je podnositelj zahtjeva dostavio imajući u vidu primjedbe navedene kao potencijalne ozbiljne rizike po javno zdravlje. Odbor je u obzir uzeo dostupne podatke dostavljene u izvješću o uporabi lijeka Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % za kožnu primjenu i pridruženih naziva, uključujući usporedbu aspekata kvalitete u odnosu na odobrene lijekove s diklofenakom za lokalnu primjenu, kao i literaturu s farmakokinetičkim (lokalnim i sustavim) podacima te podacima o sigurnosti i učinkovitosti.
- Odbor smatra da svi podneseni podatci opravdavaju učinkovitost primijenjenog lijeka, kao i upućivanje na literaturu, posebno u pogledu formulacija diklofenaka za lokalnu primjenu, uključujući formulacije Voltarol Emulgel.

Odbor, posljedično, smatra da je omjer koristi i rizika spreja za kožu Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % za kožnu primjenu i pridruženih naziva povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenja CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju *u skladu sa* završnom verzijom donesenom tijekom postupka Koordinacijske grupe kako je navedeno u Prilogu III. mišljenja CHMP-a.