

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A 2000-ben a 65/65/EGK irányelv 4.8 cikke a) pontjának ii. alpontja szerint benyújtott – új gyógyszerformára és hatásereőségre vonatkozó szakirodalmi adatokkal kapcsolatos – eredeti kérelmet a helyileg alkalmazott diklofenák hatásosságáról közzétett szakirodalommal, valamint a javasolt 4%-os külsőleges spray gyógyszerforma farmakokinetikájából és klinikai vizsgálatából (9702 SUV) származó adatokkal támasztották alá.

A MIKA Pharma GmbH azt kérte, hogy a 2001-ben az Egyesült Királyság által a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% készítményre kiadott, és ezt követően Ausztria, Észtország, Magyarország, Írország, Lettország, Litvánia és Szlovénia által is megadott forgalombahozatali engedélyt Németországban, Olaszországban és Spanyolországban is ismerjék el a kölcsönös elismerési eljárás (MRP) „második hullámának” részeként.

Az e beterjesztés szerinti kérelem ezért a diklofenák-nátrium 4% külsőleges oldatos spray (PL 18017/0006) ismételt kölcsönös elismerési eljárására vonatkozik (UK-H-0563-001-E-002), amelyben az Egyesült Királyság a referencia-tagállam, Olaszország, Spanyolország és Németország pedig az érintett tagállamok.

2018. március 29. volt a CMDh-eljárás 60. napja, és mivel két tagállam aggályokat fogalmazott meg a 4%-os spray gél hatástalanságával kapcsolatos, lehetséges súlyos közegészségügyi kockázatra (PSRPH) és a nem megfelelő szakirodalmi hivatkozásra vonatkozóan, különösen más helyileg alkalmazandó diklofenák készítményeket (ezen belül a Voltarol Emulgel-t) illetően, amelyekről elismerték, hogy azok hatásosságáról és biztonságosságáról megfelelő adatok állnak rendelkezésre, a referencia-tagállam (az Egyesült Királyság) 2018. április 5-én a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerint beterjesztési eljárást indított, amelyben kérte a CHMP-t, hogy értékelje a lehetséges súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogás hatását.

A kérelmező által a beterjesztési eljárás részeként benyújtott dokumentáció szakirodalmi adatokat, valamint a minőségi, klinikai farmakológiai, klinikai hatásossági és klinikai biztonságossági szempontok tárgyalását tartalmazza.

Minőség

A minőségi összehasonlítás a hatóanyag összetételén, ionizáltságának mértékén és teljes oldhatóságán alapul. Bár a javasolt külsőleges spray hatásereősége 4%, szemben az 1%-os vagy 2%-os Emulgel-lel, ez a különbség a külsőleges spray esetében azt szolgálja, hogy hasonló mennyiségű diklofenákot juttasson a helyi szövetekbe, mint az Emulgel.

Klinikai farmakológia

A spray gél plazma- és szöveti farmakokinetikájáról egészséges önkéntesek és akut gyulladásban szenvedő betegek körében nyert adatokat a Voltaren Sodium Gel és a Voltaren Emulgel ugyanilyen adataival hasonlították össze. A legtöbb adat vizsgálatok közötti összehasonlítás, amelyekre hatással vannak a különböző dózisok és módszerek, így semmilyen meggyőző következtetést nem lehet levonni e vizsgálatok közötti összehasonlításokból. Mindazonáltal a vizsgálatokból következetesen kitűnik, hogy a spray gél alkalmazását követően a diklofenák mérhető szintjéről számoltak be mind szisztémás expozíció, mind helyi expozíció (szubkután szövetek és izomszövet) esetében a hatás helyén. Vizsgálaton belüli összehasonlító adatok kizárólag Martin és mtsai. 1997-es vizsgálatából állnak rendelkezésre, amelyek azt mutatták, hogy a szisztémás felszívódás hasonló a spray gél és az Emulgel esetében, de az egyenértékűségről – és a szisztémás felszívódás klinikai jelentőségéről – nem lehet következtetést levonni. A spray gél expozíciója számszerűsítve alacsonyabb, mint az Emulgel-é, és ennek hatásosságra gyakorolt hatása nem állapítható meg pontosan. A szisztémás expozíció azonban

elég alacsony ahhoz, hogy a belsőleges vagy más, szisztémásan alkalmazott NSAID-k esetében megfigyelt mellékhatásprofil ne jelentsen problémát.

Klinikai hatásosság

A kérelmező szerepeltette Predel 2013-as [a publikáció előtt 9702SUV vizsgálatként ismert] vizsgálatának áttekintését az akut boka sérülés esetén alkalmazott spray gél hatásosságáról. Az elsődleges végpontként meghatározott választ – a teljes elemzendő adatkészletben (FAS) a duzzanat 10 napos kezelés során elért, legalább 50%-os csökkenését – a diklofenák spray géllal kezelt 97 betegből 87-nél érték el (89,7%), míg a placebóval kezelt 94 betegből 74-nél (78,7%); $p=0,0292$ (egyoldalú) és $p=0,0467$ (kétoldalú). A vizsgálat elrendezését és erejét arra tervezték, hogy 5%-os egyoldalú szignifikanciaszinten igazolja a nagyobb hatásosságot, de a jelenlegi követelmény az egyoldalú 2,5%-os szignifikanciaszint teljesítése, amelyet a vizsgálat nem tudott elérni.

A kritikus másodlagos végpont, a spontán fájdalom vizuális analóg skálája (VAS) tekintetében hatást észleltek. A medián VAS pontszámában a 3–4. napon 8 mm volt a különbség, a 7–8. napon pedig 4,6 mm. Kiemelendő, hogy a legfőbb jelentőségű végpont a fájdalom. Ez a vizsgálat azonban nem tekinthető úgy, hogy elegendő igazoló adattal szolgál a spray gél hatásosságáról, mivel az elsődleges végpont nincs validálva, és a statisztikai elemzés nem teljesíti a szabályozási előírásokat. A vizsgálat azonban a hatásosságot illetően alátámasztónak tekinthető, mivel a spray gél jótékony aktivitást mutat a szakirodalom szerinti alkalmazása terén.

A kérelmező áttekintette a helyileg alkalmazott diklofenák klinikai vizsgálatairól közzétett, hozzáférhető szakirodalmat, amelyben szerepel az Emulgel ízületi fájdalomra gyakorolt hatásainak vizsgálata (Predel 2012), a DHEP (diklofenák-hidroxietil-pirrolidin tapasz), a heparintapasz, illetve egy placebotapasz vizsgálata (Constantino C és mtsai. 2011), valamint a DHEP gél egy nem kontrollált vizsgálata. Ezek a vizsgálatok mind az engedélyezett, helyileg alkalmazandó diklofenák készítmények mérsékelt hatásosságát igazolják, és ezek közül a legmeggyőzőbb az Emulgel-lel végzett 2012-es Predel vizsgálat. Ezenkívül, mivel az Emulgel szisztémás és helyi expozíciójára vonatkozó adatok rendelkezésre állnak a spray géllal történő összehasonlításra, a forgalombahozatali engedély jogosultja a hatásossági végpontok vizsgálatok közötti összehasonlítása alapján az Emulgel hatásossága alapján vont le következtetést a spray gél hatásosságára nézve, ezt azonban a vizsgálati módszerek és populációk közötti különbségek torzítják. Mindazonáltal – elismerve ugyan, hogy az Emulgel hatásossága nem köthető közvetlenül a Diclofenac Sodium Spray Gel 4%-hoz – a Predel 2013-as alátámasztó vizsgálata, az FK összehasonlítások és a vizsgálatok közötti összehasonlítások alapján ésszerűen feltételezhető, hogy a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% a más hasonló, helyileg alkalmazandó diklofenák készítmények esetében észlelthez hasonló tartományban jótékony hatású.

Klinikai biztonságosság

A CHMP egyetértett abban, hogy a helyileg alkalmazandó NSAID-k, így a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% is, jóval több mint 10 éves igazolt biztonságossági dokumentációval rendelkeznek, amelyet – pl. a belsőleges gyógyszerformákhoz képest – jóval alacsonyabb szisztémás biológiai hasznosulásuk támaszt alá. Különösen igaz, hogy a rendelkezésre álló biztonságossági adatok alapján – amelyek alátámasztják a potenciálisan súlyos nemkívánatos eseményeknek a szisztémásan alkalmazott, diklofenák tartalmú készítményekhez viszonyítva jóval alacsonyabb kockázatát – az alkalmazásuk, valamint a belsőleges és más, szisztémásan alkalmazott NSAID-k helyettesítése jelentősen hozzájárul a betegek jóllétéhez.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Összefoglalva, a tudományos adatok összessége alátámasztja a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% elfogadható biztonságossági és hatásossági profilját. A CHMP ezért többséggel elfogadta, hogy a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% előny-kockázat profilja kedvező.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti beterjesztést.
- A bizottság a kérelmező által benyújtott összes adatot figyelembe vette a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó ellenvetésekkel kapcsolatosan. A bizottság figyelembe vette a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% külsőleges oldatos spray és kapcsolódó nevek alkalmazásának alátámasztására benyújtott, rendelkezésre álló adatokat, amelyekbe beletartozott az engedélyezett, helyileg alkalmazandó diklofenák készítményekkel kapcsolatos minőségi szempontok összehasonlítása, a (helyi és szisztémás) farmakokinetikára vonatkozó szakirodalom, valamint a biztonságossági és hatásossági adatok.
- A bizottság álláspontja az volt, hogy a benyújtott adatok összessége alátámasztotta a kérelemben szereplő gyógyszer hatásosságát, valamint a szakirodalmi hivatkozást, különösen a helyileg alkalmazott diklofenák készítményekről, ezen belül a Voltarol Emulgel készítményekről rendelkezésre álló adatokat.

Ennek következtében a bizottság a Diclofenac Sodium Spray Gel 4% külsőleges oldatos spray és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ennél fogva javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.