

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La domanda originaria presentata nel 2000 ai sensi dell'articolo 4, paragrafo 8, lettera a), punto ii), della direttiva 65/65/CEE — documentazione bibliografica per la nuova forma e posologia farmaceutica, era supportata dalla letteratura pubblicata sull'efficacia di diclofenac topico nonché dai dati farmacocinetici e da uno studio clinico (9702 SUV) inerente alla proposta di formulazione spray cutaneo 4 %.

MIKA Pharma GmbH ha chiesto che l'autorizzazione all'immissione in commercio di Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, concessa dal Regno Unito nel 2001 e successivamente da Austria, Estonia, Ungheria, Irlanda, Lettonia, Lituania e Slovenia, sia riconosciuta anche in Germania, Italia e Spagna nel quadro del "secondo ciclo" della procedura di mutuo riconoscimento.

La domanda oggetto del presente rinvio riguarda pertanto una procedura di mutuo riconoscimento con uso ripetuto (UK-H-0563-001-E-002) per Diclofenac sodium 4 % spray cutaneo, soluzione (PL 18017/0006) con il Regno Unito come SMR e che coinvolge l'Italia, la Spagna e la Germania come Stati membri interessati.

Il 60° giorno della procedura in seno al CMDh era il 29 marzo 2018 e, dal momento che due Stati membri hanno espresso dubbi in merito a un potenziale rischio grave per la salute pubblica a causa della mancanza di efficacia dello specifico prodotto gel spray 4 % e dell'insufficiente riscontro nella letteratura, in particolare per altre formulazioni topiche di diclofenac (compreso Voltarol Emulgel) per le quali esistevano prove adeguate dell'efficacia e della sicurezza, il 5 aprile 2018 lo Stato membro di riferimento (Regno Unito) ha attivato un rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, invitando il CHMP a valutare l'impatto delle obiezioni sollevate circa un potenziale rischio grave per la salute pubblica.

Le osservazioni presentate dal richiedente nell'ambito della procedura di rinvio comprendono dati della letteratura e discussioni su aspetti relativi a qualità, farmacologia clinica, efficacia clinica e sicurezza clinica.

Qualità

Il confronto qualitativo si basa sulla composizione, sul grado di ionizzazione e sulla solubilità completa del principio attivo. Anche se il dosaggio dello spray cutaneo proposto è del 4 % rispetto a Emulgel, che è dell'1 % o del 2 %, questa differenza nello spray cutaneo è stata concepita per somministrare una quantità di diclofenac nei tessuti locali simile a quella di Emulgel.

Farmacologia clinica

I dati farmacocinetici del plasma e dei tessuti relativi al gel spray nei volontari sani e nei pazienti affetti da un'inflammatione acuta sono confrontati con quelli di Voltaren Sodium Gel e Voltaren Emulgel. La maggior parte dei dati rappresenta un confronto incrociato di studi influenzati da dosi e metodi diversi e non è quindi possibile trarre conclusioni affidabili da tali confronti incrociati. Tuttavia, in tutti gli studi viene ripetutamente osservato che sono stati riscontrati livelli misurabili di diclofenac dopo l'applicazione del gel spray in termini sia di esposizione sistemica sia di esposizione topica (tessuto sottocutaneo e tessuto muscolare) nel sito di azione. Gli unici dati comparativi tra gli studi disponibili sono quelli dello studio Martin et al. 1997, che indicava che l'assorbimento sistemico è paragonabile tra Spraygel ed Emulgel, ma non è possibile trarre conclusioni sull'equivalenza e sulla rilevanza clinica dell'assorbimento sistemico. Dal punto di vista numerico, l'esposizione con Spraygel è inferiore a quella di Emulgel e il suo impatto sull'efficacia non può essere accertato con precisione. Tuttavia, l'esposizione sistemica è sufficientemente bassa per cui il profilo degli eventi avversi osservato con i FANS somministrati per via orale o altra via sistemica non costituisce un problema.

Efficacia clinica

Il richiedente ha incluso una revisione dello studio Predel 2013 [noto anteriormente alla pubblicazione come studio 9702SUV] sull'efficacia di Spraygel in lesioni acute della caviglia. La risposta definita all'endpoint primario, espressa come diminuzione del gonfiore almeno del 50 % nei 10 giorni di trattamento per la "serie completa di analisi" (SCA), è stata raggiunta in 87/97 pazienti trattati con diclofenac gel spray (89,7 %) rispetto ai 74/94 che hanno ricevuto placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (una coda) e $p = 0,0467$ (due code). Lo studio è stato progettato e condotto per dimostrare la superiorità, con un livello significativo del 5 % unilaterale, ma l'attuale requisito è un livello di significatività del 2,5 % unilaterale, che lo studio non è riuscito a raggiungere.

È stato osservato un effetto sull'endpoint secondario critico della scala visiva analogica (VAS) del dolore spontaneo. La differenza nel punteggio VAS mediano era di 8 mm al giorno 3-4 e di 4,6 mm al giorno 7-8. In particolare l'endpoint d'interesse principale che è il dolore. Tuttavia, non si può ritenere che tale studio fornisca prove a conferma dell'efficacia di Spraygel perché l'endpoint primario non è convalidato e l'analisi statistica non soddisfa i requisiti normativi. Tuttavia, si può considerare che lo studio sostenga l'efficacia al fine di dedurre che Spraygel abbia un'attività benefica nel contesto della presente domanda di revisione bibliografica.

Il richiedente ha inoltre riesaminato la letteratura pubblicata in materia di sperimentazione clinica disponibile su diclofenac per uso topico, che include uno studio sugli effetti di Emulgel sul dolore articolare (Predel 2012), uno studio sul DHEP (cerotto con diclofenac idrossietilpirrolidina), cerotto con eparina o cerotto con placebo (Constantino C. et al. 2011), e uno studio non controllato sul gel DHEP. Tutti questi studi forniscono prove di scarsa efficacia per le formulazioni autorizzate di diclofenac per uso topico, tra i quali il più solido è lo studio Predel 2012 con Emulgel. Inoltre, poiché sono disponibili i dati sull'esposizione sistemica e topica di Emulgel per il confronto con Spraygel, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è riuscito a collegare l'efficacia di Emulgel con Spraygel sulla base di un confronto incrociato tra gli endpoint di efficacia, che sono tuttavia confusi dalle differenze tra i metodi di studio e le popolazioni. Tuttavia, pur riconoscendo che l'efficacia di Emulgel non può essere direttamente attribuita a Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, è altresì ragionevole dedurre che Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % ha un effetto benefico sulla base dello studio Predel 2013, di confronti farmacocinetici e confronti incrociati in una gamma simile a quella osservata per altri prodotti topici contenenti diclofenac.

Sicurezza clinica

Il CHMP ha concordato che i FANS per uso topico, compreso Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, hanno una sicurezza comprovata per molto più di 10 anni, il che è suffragato dalla loro bassa biodisponibilità sistemica rispetto, ad esempio, alle forme farmaceutiche orali. In particolare, il loro uso e il fatto che si sostituiscano ai FANS somministrati per via orale e altra via sistemica forniscono un importante contributo al benessere dei pazienti, alla luce dei dati di sicurezza disponibili, che confermano un rischio decisamente inferiore di eventi avversi potenzialmente gravi rispetto ai prodotti contenenti diclofenac somministrati per via sistemica.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

In sintesi, tutte le prove scientifiche nel loro complesso indicano che il Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % ha un profilo di sicurezza e di efficacia accettabile. Pertanto, il CHMP ha concluso a maggioranza che il rapporto rischi/benefici di Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % è favorevole.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle obiezioni sollevate in merito al potenziale rischio grave per la salute pubblica; il comitato ha preso in esame i dati disponibili presentati a sostegno dell'uso di Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, spray cutaneo, soluzione e denominazioni associate, che comprendevano un confronto degli aspetti qualitativi in relazione a prodotti contenenti diclofenac per uso topico autorizzati e alla letteratura relativa ai dati farmacocinetici (locali e sistemici) nonché i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza;
- il comitato ritiene che la totalità dei dati presentati abbia giustificato l'efficacia del medicinale richiesto e il rimando alla letteratura, in particolare per quanto riguarda i dati esistenti sulle formulazioni contenenti diclofenac per uso topico, comprese le formulazioni di Voltarol Emulgel;

di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, spray cutaneo, soluzione e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale ottenuta durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.