

II priedas

Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Kartu su pirmine paraiška, kuri buvo pateikta 2000 m., vadovaujantis Direktyvos 65/65/EEB 4 straipsnio 8 dalies a punkto ii papunkčiu dėl bibliografinių duomenų, kuriuos reikia pateikti siekiant įregistruoti naujos farmacinės formos ir stiprumo vaistinių preparatų, buvo pateikti paskelbti moksliniai straipsniai apie išviršinio vartojimo diklofenako poveikį, taip pat vertinti pateikto 4 proc. odos purškalo farmakokinetinių tyrimų ir klinikinio tyrimo (9702 SUV) duomenys.

Bendrovė „MIKA Pharma GmbH“ prašė, kad 2001 m. Jungtinėje Karalystėje išduotas Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % registracijos pažymėjimas, kuris vėliau taip pat buvo išduotas Austrijoje, Estijoje, Vengrijoje, Airijoje, Latvijoje, Lietuvoje ir Slovėnijoje, taip pat būtų pripažintas Vokietijoje, Italijoje ir Ispanijoje pagal vadinamosios antrosios bangos savitarpio pripažinimo procedūrą.

Taigi ši kreipimosi procedūra susijusi su pakartotine savitarpio pripažinimo procedūra (UK-H-0563-001-E-002) dėl Diclofenac sodium 4 % odos purškalo, tirpalo (PL 18017/0006), kurioje Jungtinė Karalystė dalyvauja kaip referencinė valstybė narė, o Italija, Ispanija ir Vokietija – kaip susijusios valstybės narės.

2018 m. kovo 29 d. buvo 60-oji CMD(h) procedūros diena ir kadangi dvi valstybės narės išreiškė abejones dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai dėl nepakankamo šio konkretaus 4 proc. purškiamojo gelio formos preparato veiksmingumo ir netinkamo susiejimo su moksliniais straipsniais, visų pirma su kitais išviršinio vartojimo diklofenako preparatais (įskaitant Voltarol Emulgel), kurių veiksmingumą ir saugumą patvirtinančių duomenų pakako, 2018 m. balandžio 5 d. referencinė valstybė narė (Jungtinė Karalystė) pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį, prašydama Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti išreikštų prieštaravimų dėl galimo rimto pavojaus žmonių sveikatai poveikį.

Kreipimosi procedūros metu pareiškėjas pateikė moksliniuose straipsniuose paskelbtus duomenis, taip pat aptartus kokybės, klinikinės farmakologijos, klinikinio veiksmingumo ir klinikinio saugumo aspektus.

Kokybė

Kokybės palyginimas pagrįstas sudėties, jonizacijos laipsnio ir visiško veikliosios medžiagos tirpumo palyginimu. Nors vertinti pateiktas odos purškalas yra 4 proc. stiprumo, o Emulgel – 1 arba 2 proc., šiuo odos purškalo skirtumu buvo numatyta užtikrinti, kad į purškiamus audinius patektų panašiai tiek pat diklofenako, kiek jo patenka vartojant Emulgel.

Klinikinė farmakologija

Tyrimų su sveikais savanoriais ir pacientais, kuriems nustatytas ūmus uždegimas, metu surinkti SprayGel farmakokinetikos plazmoje ir audiniuose duomenys lyginami su Voltaren Sodium Gel ir Voltaren Emulgel duomenimis. Dauguma duomenų surinkti atliekant kryžminį skirtingomis dozėmis ir vartojimo metodais vartotų preparatų tyrimų duomenų palyginimą, todėl remiantis šiais kryžminiais tyrimų duomenų palyginimais negalima padaryti jokių tvirtų išvadų. Vis dėlto, atliekant tyrimus nuosekliai nustatoma, kad pavartojus purškiamojo gelio, esant tiek sisteminei, tiek išviršinei ekspozicijai (poodiniame ir raumeniniame audiniuose), vartojimo vietoje susidaro išmatuojama diklofenako koncentracija. Vieninteliai pateikti to paties tyrimo palyginamieji duomenys buvo surinkti atliekant Martin et al. (1997) tyrimą; iš jų matyti, kad Spraygel ir Emulgel sisteminė absorbcija yra panaši, tačiau negalima padaryti išvados dėl ekvivalentiškumo ir sisteminės absorbcijos klinikinės reikšmės. Vertinant pagal skaičius, Spraygel ekspozicija yra mažesnė nei Emulgel ir jos poveikio veiksmingumui negalima tiksliai įvertinti. Tačiau sisteminė ekspozicija yra pakankamai nedidelė, todėl nepageidaujami reiškiniai, kurie buvo nustatyti vartojant geriamuosius arba kitus sisteminius vartojamus NVNU, nekelia problemų.

Klinikinis veiksmingumas

Pareiškėjas kartu su paraiška pateikė 2013 m. Predel atlikto Spraygel veiksmingumo patyrus ūminę kulkšnies traumą tyrimo (prieš paskelbiant vadinto tyrimu 9702SUV) apžvalgą. Apibrėžtą pirminę vertinamąją baigtį – atsaką į gydymą, kuri vertinant visą analizės rinkinį buvo išreikšta kaip patinimo sumažėjimas ne mažiau kaip 50 proc. per 10 gydymo dienų, pavyko pasiekti 87 iš 97 (89,7 proc.) pacientų, kurie buvo gydomi diklofenako purškimuoju geliu, ir 74 iš 94 (78,7 proc.) pacientų, kurie buvo gydomi placebo ($p = 0,0292$ (vienpusė) ir $p = 0,0467$ (dvipusė)). Šio tyrimo modelis ir statistinė galia buvo pasirinkti siekiant įrodyti pranašumą esant 5 proc. vienpusio kriterijaus reikšmingumo lygiui, bet šiuo metu reikalaujama pasiekti 2,5 proc. vienpusio kriterijaus reikšmingumo lygio, o šiuo tyrimu to nepavyko padaryti.

Poveikis nustatytas pagal itin svarbią antrinę vertinamąją baigtį – spontaninio skausmo vertinimą pagal vaizdinio analogo skalę (angl. VAS). Vertinimo pagal VAS medianos skirtumas 3–4-ą dieną siekė 8 mm, o 7–8-ą dieną – 4,6 mm. Ypač vertinant svarbiausią vertinamąją baigtį – skausmą. Vis dėlto, šio tyrimo duomenų negalima laikyti patvirtinančiais Spraygel veiksmingumą, nes pirminė vertinamoji baigtis nevaliduota, o statistinė analizė neatitinka teisės aktuose nustatytų reikalavimų. Tačiau šį tyrimą galima laikyti patvirtinančiu Spraygel veiksmingumą, kad šios bibliografiniais duomenimis pagrįstos paraiškos vertinimo tikslais būtų galima padaryti išvadą, jog šis preparatas turi teigiamą poveikį.

Pareiškėjas taip pat apžvelgė paskelbtus straipsnius apie lig šiol atliktus išviršinio vartojimo diklofenako preparatų klinikinius tyrimus, įskaitant Emulgel poveikio gydant sąnarių skausmą tyrimą (Predel, 2012), diklofenako hidroksietilpirolidino pleistro (DHEP), heparino pleistro ir placebo pleistro tyrimą (Constantino, C. et al., 011) ir nekontroliuojamą DHEP gelio tyrimą. Visų šių tyrimų duomenys patvirtina vidutinį įregistruotų išviršinio vartojimo diklofenako preparatų veiksmingumą; robusčiausias iš šių tyrimų – 2012 m. Predel atliktas Emulgel tyrimas. Be to, kadangi Emulgel sisteminės ir išviršinės ekspozicijos duomenis galima palyginti su Spraygel duomenimis, registruotojas susiejo Emulgel veiksmingumą su Spraygel veiksmingumu, remdamasis kryžminių kelių tyrimų veiksmingumo vertinamųjų baigčių palyginimu, nors jos iškraipytos dėl šių tyrimų metu taikytų metodų ir naudotų populiacijų skirtumų. Vis dėlto, nors pripažįstama, kad Emulgel veiksmingumo negalima tiesiogiai priskirti Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, būtų pagrįsta daryti išvadą, kad, remiantis Predel 2013 m. tyrimu, farmakokinetinių savybių palyginimu ir kryžminių kelių tyrimų duomenų palyginimu, Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % turi panašų teigiamą poveikį, kaip ir kiti išviršinio vartojimo diklofenako preparatai.

Klinikinis saugumas

CHMP pritarė, kad per daug daugiau nei 10 metų įrodyta, jog išviršinio vartojimo nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, yra saugūs ir tai patvirtina nedidelis jo sisteminis biologinis įsisavinamumas, palyginti su, pvz., geriamosios formos preparatais. Visų pirma, tokių preparatų vartojimas ir galimybė jais pakeisti geriamuosius ir kitus sistemiškai vartojamus NVNU itin svarbūs pacientų gerovei, atsižvelgiant į turimus saugumo duomenis, kuriais patvirtinama, kad vartojant šiuos preparatus kyla gerokai mažesnė galimų rimtų nepageidaujamų reiškinių rizika, nei vartojant sistemiškai vartojamus preparatus su diklofenaku.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Apibendrinant, visus mokslinius duomenis sudėjus kartu, jais patvirtinama, kad Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % saugumo ir veiksmingumo charakteristikos yra priimtinos. Todėl daugumos balsais CHMP pritarė, kad Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % naudos ir rizikos santykis yra palankus.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 4 straipsnį;
- komitetas apsvarstė visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė dėl prieštaravimų, kurie buvo išreikšti dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai. Komitetas aptarė turimus duomenis, kurie buvo pateikti siekiant pagrįsti Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % odos purškalo, tirpalo ir susijusių pavadinimų vartojimą, įskaitant kokybės aspektų palyginimą, susijusį su įregistruotais išviršinio vartojimo diklofenako preparatais, ir mokslinius straipsnius, kuriuose pateikti farmakokinetinių tyrimų duomenys (vietinio ir sisteminio poveikio) ir veiksmingumo bei saugumo duomenys;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad, remiantis visais pateiktais duomenimis, šis ant odos vartojamas vaistinis preparatas yra veiksmingas, o jo duomenų susiejimas su moksliniais straipsniais, visų pirma su esamais duomenimis apie išviršinio vartojimo diklofenako preparatus, įskaitant Voltarol Emulgel preparatus, yra pagrįstas;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % odos purškalo, tirpalo ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra palankus, todėl rekomenduoja išduoti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokie, kokie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu kaip galutinė versija, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.