

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Sākotnējais pieteikums 2000. gadā tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 65/65/EEK 4. panta 8. punkta a) apakšpunkta II daļu. Tas bija bibliogrāfisks un attiecās uz jaunu zāļu formu un stiprumu. Šo pieteikumu papildināja literatūras avotos publicētie dati par lokāli lietojama diklofenaka efektivitāti, kā arī farmakokinētikas un klīniska pētījuma (9702 SUV) dati par piedāvāto uz ādas izsmidzināmā 4 % aerosola sastāvu.

MIKA Pharma GmbH pieprasīja, lai *Diclofenac Sodium Spray Gel* 4 % reģistrācijas apliecība, ko 2001. gadā piešķīra Apvienotā Karaliste un pēc tam piešķīra Austrija, Igaunija, Īrija, Latvija, Lietuva, Slovēnija un Ungārija, tiktu atzīta arī Itālijā, Spānijā un Vācijā, izmantojot "otrā vilņa" savstarpējās atzīšanas procedūru (SAP).

Tāpēc pieteikums, ar ko saistīta šī pārvērtēšanas procedūra, attiecas uz atkārtotu 4 % diklofenaknātrija uz ādas izsmidzināma aerosola un šķīduma (PL 18017/0006) savstarpējās atzīšanas procedūru (UK-H-0563-001-E-002), kur Apvienotā Karaliste ir atsauces dalībvalsts un Itālija, Spānija un Vācija ir saistītās dalībvalstis.

CMDh procedūras 60. diena bija 2018. gada 29. marts, un, tā kā divas dalībvalstis puda bažas par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai (PNRSV) saistībā ar konkrētā 4 % aerosola gēla efektivitātes trūkumu un neatbilstošu sasaisti ar publikācijām, jo īpaši ar citiem lokāli lietojamiem diklofenaka sastāviem (tostarp *Voltarol Emulgel*), attiecībā uz kuriem ir atzīts, ka pastāv pietiekami pierādījumi par efektivitāti un drošumu, atsauces dalībvalsts (Apvienotā Karaliste) 2018. gada 5. aprīlī uzsāka pārvērtēšanas procedūru, lūdzot CHMP novērtēt pausto iebildumu ietekmi, proti, vai pastāv potenciāli nopietns risks sabiedrības veselībai.

Pārvērtēšanas procedūras laikā pieteikuma iesniedzējs iesniedza publikāciju datus un diskusiju rezultātus par kvalitātes, klīniskās farmakoloģijas, klīniskās efektivitātes un klīniskā drošuma aspektiem.

Kvalitāte

Kvalitatīvais salīdzinājums pamatojas uz sastāvu, jonizācijas pakāpi un aktīvās vielas pilnīgu šķīdību. Lai gan rosinātā ādas aerosola koncentrācija ir 4 % salīdzinājumā ar *Emulgel*, kura koncentrācija ir 1 % vai 2 %, šī atšķirība ādas aerosolā bija paredzēta, lai audiem lokāli nodrošinātu līdzīgu diklofenaka daudzumu kā *Emulgel*.

Klīniskā farmakoloģija

Aerosola gēla farmakokinētikas (FK) dati par plazmu un audiem veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar akūtu iekaisumu tiek salīdzināti ar datiem par *Voltaren Sodium Gel* un *Voltaren Emulgel*. Vairums datu attiecas uz krustenisko pētījumu salīdzinājumiem, ko ietekmē atšķirīgas devas un metodes, un, pamatojoties uz šādiem krustenisko pētījumu salīdzinājumiem, nevar izdarīt pārliecinošus secinājumus. Tomēr pētījumos ir konsekventi redzams, ka pēc aerosola gēla uzklāšanas ir ziņots par izmērāmu diklofenaka līmeni gan attiecībā uz sistēmisku, gan lokālu iedarbību (zemādas audiem un muskuļu audiem) uzklāšanas vietā. Vienīgais pētījums, par kuru ir pieejami salīdzinoši dati, ir 1997. gada *Martin et al.* pētījums, liecinot, ka aerosola gēla un *Emulgel* sistēmiskā uzsūkšanās ir salīdzināma, bet nevar izdarīt secinājumu par līdzvērtību un sistēmiskās uzsūkšanās klīnisko nozīmīgumu. Skaitliskās vērtībās aerosola gēla iedarbība ir mazāka nekā *Emulgel*, un nevar precīzi noteikt tā ietekmi uz efektivitāti. Tomēr sistēmiskā iedarbība ir pietiekami zema, lai iekšķīgi lietojamu un citu sistēmiski lietotu NSPIL (nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu) gadījumā novērotais nevēlamo notikumu profils neradītu problēmas.

Kliniskā efektivitāte

Pieteikuma iesniedzējs iekļāva pārskatu par 2013. gada *Predel* pētījumu [iepriekš sākotnējā publikācijā sauktu par pētījumu 9702SUV] par aerosola gēla efektivitāti akūtas potītes traumas gadījumā. Noteiktā primārā mērķparametra reakcija, kas izteikta kā pietūkuma samazinājums par vismaz 50 % 10 dienas ilgas ārstēšanas laikā attiecībā uz "pilnīgas analīzes kopu" (PAK), tika novērota 87 no 97 pacientiem, kurus ārstēja ar diklofenaka aerosolu gēlu (89,7 %), salīdzinājumā ar 74 no 94 pacientiem, kurus ārstēja ar placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (vienpusējs) un $p = 0,0467$ (divpusējs). Pētījums tika plānots un veikts, lai pierādītu pārākumu ar 5 % nozīmīguma līmeni (vienpusējs), lai gan pašlaik ir spēkā prasība, ka nozīmīguma līmenim vienpusējai izpētei jābūt 2,5 %, ko minētajā pētījumā nebija iespējams sasniegt.

Atbilstoši spontānu sāpju vizuālo analoģu skalai (VAS) tika konstatēta ietekme uz kritisko sekundāro mērķparametru. Vidējā VAS rādītāja atšķirība 3.–4. dienā bija 8 mm un 7.–8. dienā 4,6 mm. Jo īpaši tāda mērķparametra gadījumā, kas ir īpaši svarīgs, proti, sāpes. Tomēr nevar uzskatīt, ka šis pētījums sniedz pierādījumus par aerosola gēla efektivitāti, jo primārā mērķparametra sasniegšana netika apstiprināta un statistiskā analīze neatbilst regulatīvajām prasībām. Tomēr var uzskatīt, ka pētījums liecina par efektivitāti tiktāl, lai varētu secināt, ka aerosolam gēlam ir pozitīva iedarbība šā bibliogrāfiskā lietojuma kontekstā.

Pieteikuma iesniedzējs ir arī izskatījis pieejamās publikācijas par klīnisko izpēti saistībā ar lokāli lietojamu diklofenaku, kas ietver pētījumu par *Emulgel* ietekmi uz locītavu sāpēm (*Predel*, 2012. g.), pētījumu par *DHEP* (diklofenaka hidroksietilpirolidīna plāksteri), heparīna plāksteri vai placebo plāksteri (*Constantino C. et al.*, 2011. g.), kā arī nekontrolētu *DHEP* gēla pētījumu. Visi šie pētījumi liecina par vidēju apstiprināto lokāli lietojamo diklofenaka zāļu efektivitāti, no kuriem vispārliciecināmais ir 2012. gada *Predel* pētījums par *Emulgel*. Tā kā ir pieejami dati par *Emulgel* sistēmisko un lokālo iedarbību salīdzināšanai ar aerosolu gēlu, reģistrācijas apliecības īpašnieks ir attiecinājis *Emulgel* efektivitāti uz aerosolu gēlu, pamatojoties uz efektivitātes mērķparametru krustenisko pētījumu salīdzinājumu, lai gan to negatīvi ietekmē atšķirības izpētes metodēs un populācijās. Tomēr, lai gan ir atzīts, ka *Emulgel* efektivitāti nevar tieši attiecināt uz *Diclofenac Sodium Spray Gel* 4 %, ir pamatoti secināt, ka *Diclofenac Sodium Spray Gel* 4 % ir pozitīva ietekme, pamatojoties uz atbalstošo 2013. gada *Predel* pētījumu, kā arī FK un krustenisko pētījumu salīdzinājumiem līdzīgā diapazonā kā citām lokāli lietojamām diklofenaka zālēm.

Kliniskais drošums

CHMP piekrita, ka lokāli lietojami NSPIL, tostarp *Diclofenac Sodium Spray Gel* 4 %, ir bijuši droši daudz vairāk nekā 10 gadus, ko pamato to zemā sistēmiskā biopieejamība salīdzinājumā, piemēram, ar iekšķīgi lietojamām zāļu formām. To lietošana un iekšķīgi lietojamu un citu sistēmiski lietotu NSPIL aizvietošana jo īpaši dod lielu ieguldījumu pacientu labjūtes uzlabošanā, ņemot vērā pieejamos datus par drošumu, kas liecina par ievērojami mazāku nopietnu nevēlamu notikumu risku salīdzinājumā ar diklofenaku saturošu zāļu sistēmisku lietošanu.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Kopumā, apskatot zinātniskos pierādījumus, tie apstiprina, ka *Diclofenac Sodium Spray Gel* 4 % ir pieņemams drošuma un efektivitātes profils. Tāpēc *CHMP* ar balsu vairākumu atzina *Diclofenac Sodium Spray Gel* 4 % ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pieprasījumu;
- komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietniem draudiem sabiedrības veselībai. Komiteja izskatīja pieejamos datus, kas tika iesniegti *Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %* ādas aerosola, šķīduma un sinonīmisko nosaukumu izmantošanas atbalstam un kas ietvēra kvalitātes aspektu salīdzinājumu ar apstiprinātām lokāli lietojamām diklofenaka zālēm, kā arī publikācijas par farmakokinētiku (vietēju un sistēmisku) un datus par efektivitāti un drošumu;
- komiteja uzskatīja, ka visi iesniegtie dati pamato pieteikumā minēto zāļu efektivitāti, kā arī saikni ar publikācijām, jo īpaši ar esošajiem datiem par lokāli lietojamām diklofenaku saturošām zālēm, tostarp *Voltarol Emulgel* formām.

Tāpēc komiteja uzskata *Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %* ādas aerosola, šķīduma un sinonīmisko nosaukumu ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un attiecīgi iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par ko vienojās Koordinācijas grupas procedūras laikā, kā minēts CHMP atzinuma III pielikumā.