

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-applikazzjoni oriġinali fl-2000 skont l-Artikolu 4.8 (a) (II) tad-Direttiva 65/65/KEE - biblijografika għal għamla farmaċewtika u qawwa ġodda, ġiet appoġġjata mil-letteratura ppubblikata dwar l-effikaċja ta' diclofenac topiku kif ukoll mid-data mill-farmakokinetika u studju kliniku (9702 SUV) tal-formulazzjoni ta' sprej ta' fuq il-ġilda ta' 4% proposta.

MIKA Pharma GmbH talbet li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Diclofenac Sodium Spray Gel 4% mogħtija mir-Renju Unit fl-2001, u sussegwentament mill-Awstrija, l-Estonja, l-Ungerija, l-Irlanda, il-Latvja, il-Litwanja u s-Slovenja, tiġi rikonossuta wkoll fil-Ġermanja, l-Italja u Spanja bħala parti minn Proċedura ta' rikonossiment reċiproku (MRP - Mutual recognition procedure) "tat-tieni fażi".

L-applikazzjoni soġġetta għal dan ir-riferiment għalhekk tikkonċerna proċedura ta' rikonossiment reċiproku ta' użu ripetut (UK-H-0563-001-E-002) għal Diclofenac sodium 4% sprej ta' fuq il-ġilda, soluzzjoni (PL 18017/0006) bir-Renju Unit bħala RMS u li tinvolvi lill-Italja, lil Spanja, lill-Ġermanja bħala Stati Membri Kkonċernati.

Jum 60 tal-proċedura tas-CMDh kien fid-29 ta' Marzu 2018, u peress li żewġ Stati Membri esprimew tħassib rigward ir-riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika (PSRPH, potential serious risk to public health) relatat man-nuqqas ta' effikaċja għall-prodott 4% spray gel speċifiku u l-indirizzar inadegwat tal-letteratura, b'mod partikolari formulazzjonijiet oħrajn ta' diclofenac topiku (li jinkludu Voltarol Emulgel) li għalihom ġie rikonossut li kien hemm evidenza adegwata tal-effikaċja u s-sigurtà, l-Istat Membru ta' Referenza (ir-Renju Unit) attiva fil-5 ta' April 2018 riferiment taħt l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE, fejn talab lis-CHMP jivvaluta l-impatt tal-oġġezzjonijiet miġjuba li jikkostitwixxu riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.

Is-sottomissjonijiet tal-applikant bħala parti mill-proċedura ta' riferiment jinkorporaw data mil-letteratura u diskussjonijiet dwar aspetti tal-Kwalità, il-Farmakoloġija Klinika, l-Effikaċja Klinika u s-Sigurtà Klinika.

Kwalità

It-tqabbil kwalitattiv huwa bbażat fuq il-kompożizzjoni, il-grad ta' jonizzazzjoni u s-solubbiltà kompleta tas-sustanza attiva. Għalkemm il-qawwa tal-isprej ta' fuq il-ġilda propost hija 4% meta mqabbla mal-Emulgel li hija ta' 1% jew 2%, din id-differenza fl-isprej ta' fuq il-ġilda kienet maħsuba biex tipprovdi ammont simili ta' diclofenac lit-tessuti lokali għal dak ta' Emulgel.

Farmakoloġija Klinika

Id-data farmakokinetika (PK) tal-plażma u t-tessuti ta' SprayGel f'voluntiera b'saħħithom, u f'pazjenti b'infjammazzjoni akuta, huma kkumparati ma' dawg ta' Voltaren Sodium Gel u Voltaren Emulgel. Il-biċċa l-kbira tad-data hija paraguni bejn studju u ieħor li huma affettwati minn dożi u minn metodi differenti u għalhekk ma tista' tinstilet l-ebda konkluzjoni robusta minn dawn il-paraguni bejn studju u ieħor. Madanakollu, huwa konsistentement osservat fl-istudji li livelli li jistgħu jitkejlu ta' diclofenac ġew irrappurtati wara l-applikazzjoni ta' spraygel kemm fl-esponiment sistemiku kif ukoll fl-esponiment topiku (tessut ta' taħt il-ġilda u tessut tal-muskoli) fis-sit tal-azzjoni. L-unika data kumparattiva intrastudju li hija disponibbli hija mill-istudju Martin et al. 1997 li indika li l-assorbiment sistemiku huwa komparabbli għal Spraygel u Emulgel, iżda ma tistax tinstilet konkluzjoni dwar l-ekwivalenza - u r-rilevanza klinika tal-assorbiment sistemiku. Numerikament, l-esponiment ta' Spraygel huwa inqas minn ta' Emulgel u l-impatt fuq l-effikaċja ma jistax jiġi żgurat b'ċertezza. Madanakollu, l-esponiment sistemiku huwa baxx biżżejjed biex il-profil tal-avveniment avvers osservat b'NSAIDs orali jew mogħtija b'mod sistemiku ieħor ma jkunx problematiku.

Effikaċja Klinika

L-applikant inkluda reviżjoni tal-istudju Predel 2013 [preċedentement pre-pubblikazzjoni magħrufa bħala Studju 9702SUV] dwar l-effikaċja ta' Spraygel f'korrimment akut tal-għaksa. Ir-rispons iddefinit tal-punt tat-tmiem primarju, li huwa espress bħala tnaqqis fin-nefha ta' mill-inqas 50% matul l-ewwel 10 ijiem tat-trattament għas-"Sett Shiħ ta' Analizi" (FAS, Full Analysis Set), intlaħaq f'87/97 pazjenti ttrattati b'diclofenac spray gel (89.7%) meta mqabbla ma' 74/94 ikkurati bi placebo (78.7%); $p = 0.0292$ (unilaterali) u $p = 0.0467$ (bilaterali). L-istudju kien maħsub u mogħti s-setgħa biex juri s-superjorità b'livell sinifikanti ta' 5% unilaterali, iżda r-rekwiżit attwali issa huwa livell ta' sinifikanza ta' 2.5% unilaterali, li l-istudju ma setax jilhaq.

Deher effett fuq il-punt ta' tmiem sekondarju kritiku ta' skala analoga viżiva (VAS, visual analogue scale) ta' uġiġh spontanju. Id-differenza fil-punteġġ ta' VAS medjan kienet 8 mm f'jum 3-4 u 4.6 mm f'jum 7-8. B'mod partikolari, il-punt ta' tmiem tal-interess prinċipali li huwa l-uġiġh. Madankollu, dan l-istudju ma jistax jittqies li jipprovi evidenza li tikkonferma l-effikaċja ta' Spraygel għax il-punt ta' tmiem primarju mhuwiex invalidat u l-analiżi statistika ma tissodisfax ir-rekwiżiti regolatorji. Madanakollu, l-istudju jista' jittqies li jappoġġja l-effikaċja biex jiġi inferit li Spraygel għandu attività benefiċjarja fil-kuntest ta' din l-applikazzjoni biblijografika.

L-applikant irveda wkoll il-letteratura tal-provi kliniċi ppubblikata disponibbli dwar diclofenac topiku li tinkludi studju dwar l-effetti ta' Emulgel fuq l-uġiġh fil-Ġogi (Predel 2012), l-istudju dwar DHEP (Diclofenac hydroxyethylpyrrolidine plaster), Heparin plaster jew placebo plaster (Constantino C et al. 2011) u studju mhux ikkontrollat dwar DHEP ġel. Dawn l-istudji kollha jipprovdu evidenza dwar l-effikaċja modesta għal formulazzjonijiet ta' diclofenac topiku awtorizzati u minnhom l-iżjed robust huwa l-istudju Predel 2012 b'Emulgel. Barra minn hekk peress li d-data dwar l-esponiment sistemiku u topiku ta' Emulgel hija disponibbli għat-tqabbil ma' Spraygel, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq naqqas id-diskrepanza tal-effikaċja ta' Emulgel ma' Spraygel abbażi ta' tqabbil bejn studju u ieħor tal-punti aħħarin tal-effikaċja, li madankollu huma mħawda mid-differenzi fil-metodi u l-popolazzjonijiet tal-istudju. Madanakollu, filwaqt li huwa rikonoxxut li l-effikaċja ta' Emulgel ma tistax tiġi attribwita b'mod dirett lil Diclofenac Sodium Spray Gel 4%, huwa wkoll raġonevoli li jiġi inferit li Diclofenac Sodium Spray Gel 4% għandu effett ta' benefiċċju bbażat fuq l-istudju ta' appoġġ Predel 2013, il-paraguni PK u t-tqabbil bejn studju u ieħor f'medda simili kif osservat għal prodotti ta' diclofenac topiku oħrajn.

Sigurtà Klinika

Is-CHMP qabel li NSAIDs topiċi, inkluż Diclofenac Sodium Spray Gel 4%, għandhom rekord ta' sigurtà mixhuda bi prova fuq ħafna aktar minn 10 snin, u dan hu appoġġjat mill-bijodisponibbiltà sistemika baxxa tagħhom meta mqabbla ma' pereżempju għamliet farmaċewtiċi orali. B'mod partikolari l-użu u s-sostituzzjoni tagħhom għal NSAIDs orali u mogħtija b'mod sistemiku ieħor jagħtu kontribut kbir għall-benesseri tal-pazjent fid-dawl tad-data dwar is-sigurtà disponibbli, li tappoġġja riskju ferm aktar baxx ta' avvenimenti avversi potenzjalment serji meta mqabbel ma' prodotti mogħtija b'mod sistemiku li fihom diclofenac.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Fil-qosor, meta tittiehed flimkien it-totalità tal-evidenza xjentifika tappoġġja l-fatt li Diclofenac Sodium Spray Gel 4% għandu profil tas-sigurtà u tal-effikaċja aċċettabbli. Għalhekk is-CHMP qabel b'maġġoranza, li l-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji ta' Diclofenac Sodium Spray Gel 4% huwa favorevoli.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat qies ir-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE,
- Il-Kumitat qies it-totalità tad-data mibgħuta mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika. Il-Kumitat qies id-data disponibbli sottomessa biex tappoġġja l-użu ta' Diclofenac Sodium Spray Gel 4% Sprej ta' Fuq il-Ġilda, Soluzzjoni u ismijiet assoċjati, li inkludiet tqabbil ta' aspetti tal-kwalità fir-rigward ta' prodotti ta' diclofenac topiku awtorizzati, u l-letteratura li tkopri d-data farmakokinetika (lokali u sistemika) kif ukoll id-data dwar l-effikaċja u s-sigurtà.
- Il-Kumitat kien tal-fehma li t-totalità tad-data sottomessa tiġġustifika l-effikaċja tal-prodott mediċinali applikat kif ukoll it-tnaqqis tad-diskrepanza mal-letteratura, b'mod partikolari mad-data eżistenti dwar formulazzjonijiet ta' diclofenac topiku inklużi formulazzjonijiet ta' Voltarol Emulgel.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji ta' Diclofenac Sodium Spray Gel 4% Sprej ta' Fuq il-Ġilda, Soluzzjoni u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' *kif inhi* fil-verżjoni finali miksuba matul il-Proċedura tal-grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.