

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Achtergrondinformatie

Diclofenac (50 mg tabletten) bevat diclofenac epolamine, een zout van diclofenac dat wordt gevormd door het combineren van diclofenaminezuur met het tertiair amine N-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidine. Diclofenac is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) dat de prostaglandinesynthese remt via remming van zowel de COX-1- als COX-2-iso-enzymen van de arachidonzuurroute.

De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen (MAA) van 50 mg tabletten Diclofenac (epolamine) met onmiddellijke afgifte werd ingediend op grond van artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG. Eén studie die de bio-equivalentie aantoonde van diclofenac epolamine-tabletten t.o.v. Flector (diclofenac epolamine)-granulaat voor orale oplossing bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand, werd door de aanvrager ingediend ter ondersteuning van deze MAA. Bovendien toonden vergelijkende oplossingstesten bij pH 5,5 onmiddellijke afgifte vanuit het test- en referentieproduct aan, hetgeen werd gebruikt ter ondersteuning van de vergelijkbare snelheid en mate van absorptie *in vivo* in de gevoede toestand.

Paragraaf 4.2 van de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken voor 50 mg tabletten Diclofenac (epolamine) met onmiddellijke afgifte stemt overeen met het referentieproduct, en beveelt aan dat: *"... tabletten in hun geheel moeten worden doorgeslikt met een glas water, bij voorkeur tijdens of na de maaltijd. In het geval van een acute crisis wordt aanbevolen om de tabletten voorafgaand aan de maaltijd in te nemen."*

De bezwaar aantekenende lidstaten stelden echter dat het effect van voeding op de C_{max} in het geval van diclofenac afhankelijk kan zijn van de formulering, en dat op basis van het beschikbare bewijs het potentiële verschil in biologische beschikbaarheid (een afname van C_{max} tot wel 70%) dermate hoog kan zijn dat dit een veilig en effectief gebruik van het geneesmiddel in gevaar brengt. Gelet hierop werd aangevoerd dat het noodzakelijk zou zijn om een studie met gevoede proefpersonen aan te vragen om elk risico op bio-inequivalentie onder gevoede omstandigheden uit te sluiten. Er werd gesteld dat er sprake kon zijn van een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid en de procedure werd door de RMS verwezen naar de CMD(h).

Tijdens de verwijzingsprocedure van de CMD(h) die volgde, kon geen consensus worden bereikt aangezien de bezwaar aantekenende lidstaten hun bezwaren, die geacht werden een potentieel ernstig risico in te houden voor de volksgezondheid, handhaafden. De CMD(h) verwees de kwestie daarom via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4 naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De aanvrager heeft gegevens ingediend van één bio-equivalentiestudie aan diclofenac epolamine-tabletten t.o.v. Flector-granulaat voor orale oplossing bij gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand. Het betrof een open-label gerandomiseerde 2x2 cross-overstudie met eenmalige dosis, waarvan de opzet aanvaardbaar was. Voor zowel C_{max} als AUC werd voldaan aan de vooraf gedefinieerde criteria voor bio-equivalentie. De resultaten van de vergelijkende biologische beschikbaarheidsstudie in nuchtere toestand tonen bio-equivalentie aan voor alle farmacokinetische parameters tussen de referentie- en testproducten.

Er werden echter geen gegevens ingediend die het effect van voeding op het testproduct t.o.v. het referentieproduct aantonen om deze aanvraag te ondersteunen, ondanks het feit dat de aanbeveling in

paragraaf 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken is om Diclofenac epolamine-tabletten in hun geheel door te slikken met een glas water, bij voorkeur tijdens of na de maaltijd.

Op verzoek van het CHMP heeft de aanvrager ook een literatuurzoekopdracht uitgevoerd in de Medline- en Embase-databases. Er werden geen voedingseffectstudies aan Diclofenac epolamine geïdentificeerd. Voor het natrium- en kaliumzout, en het zuur, blijkt in de meeste studies een duidelijk voedingseffect te bestaan. De gemiddelde C_{max}-afname die wordt waargenomen met voeding, varieert van 21% tot 69%. Vergelijkingen binnen één studie zijn in beperkte mate beschikbaar. Volgens Desjardins et al. (2015)¹ was er sprake van een C_{max}-afname van 60% voor een diclofenaczuurcapsule, vergeleken met een C_{max}-afname van 43% voor een kaliumtablet, in de gevoede toestand t.o.v. de nuchtere toestand. Chen et al. (2015)² meldden een C_{max}-afname van 69% voor een gebufferde kaliumoplossing t.o.v. een afname van 28% voor een kaliumtablet, in de gevoede toestand t.o.v. de nuchtere toestand.

Samenvattend leidde dit literatuuronderzoek door de aanvrager over de omvang van het voedingseffect op de absorptiesnelheid van diclofenac-formuleringen met onmiddellijke afgifte tot de conclusie dat er sprake is van een gemiddelde C_{max}-afname van 50% en uiteenlopende vertragingen van T_{max}, zonder enig verlies van de mate van systemische blootstelling. Gezien het sterke bewijs van een voedingseffect op de C_{max} en T_{max}, wordt geconcludeerd dat dit effect zowel afhankelijk is van de werkzame stof van het geneesmiddel als van de formulering.

Het CHMP was het eens met de aanvrager dat het voedingseffect op de C_{max} van diclofenac zowel afhankelijk is van de werkzame stof van het geneesmiddel als de formulering, op basis van het literatuuronderzoek, wat kalium- en natriumzouten en het zuur omvat.

Tijdens deze procedure werd ook het advies van de Werkgroep Farmacokinetiek (PKWP) ingewonnen. Samengevat was het oordeel van de PKWP dat in gevoede toestand de C_{max} zeer variabel is; de C_{max}-verhouding voor de gevoede/nuchtere toestand varieerde van 26-73% voor de verschillende formuleringen, en formuleringen die bio-equivalent zijn in de nuchtere toestand, mogelijk niet bio-equivalent zijn in de gevoede toestand, vooral als de toedieningsvorm anders is. Aangezien Diclofenac epolamine-tabletten en het referentieproduct, diclofenac epolamine-granulaat voor oplossing, verschillende orale farmaceutische formuleringen zijn, en omdat uit literatuurgegevens blijkt dat het voedingseffect op C_{max} van diclofenac niet alleen afhankelijk is van de werkzame stof van het geneesmiddel maar ook van de formulering, kan in dit geval alleen worden geconcludeerd dat er sprake is van bio-equivalentie als bio-equivalentie is aangetoond in zowel gevoede als nuchtere toestand. Het CHMP onderschreef het advies van de PKWP.

Tijdens de CHMP-bijeenkomst presenteerde de aanvrager zijn mening in de vorm van een mondelinge toelichting. Er werd een samenvatting van de bio-equivalentiestudie in nuchtere toestand gepresenteerd en er werd een literatuuronderzoek ingediend. Hoewel de aanvrager aanvoerde dat, op basis van de ingediende literatuur, het ontbreken van bio-equivalentie in nuchtere toestand voorspellend is voor het ontbreken van bio-equivalentie in gevoede toestand, was het CHMP van mening dat de omgekeerde redenering niet staande kon worden gehouden, dat wil zeggen dat bio-equivalentie in nuchtere toestand voorspellend is voor bio-equivalentie in gevoede toestand, zonder enig bewijs ter ondersteuning.

¹ Desjardins PJ, Olugemo K, Solorio D, Young CL. Pharmacokinetic properties and tolerability of low-dose SoluMatrix diclofenac. Clin Ther, 2015, 37(2), 448-461.

² Chen C, Bujanover S, Kareht S, Rapoport AM. Differential pharmacokinetics of diclofenac sodium for oral solution vs immediate-release tablets from a randomised trial: effect of fed and fasting conditions. Headache, 2015, 55(5), 265-275.

Daarom is het CHMP van mening dat de bio-equivalentie van Diclofenac epolamine-tabletten en het referentieproduct, diclofenac epolamine-granulaat voor oplossing, niet is aangetoond voor deze vergunningsaanvraag onder artikel 10, lid 1, aangezien niet kan worden geconcludeerd dat er sprake is van bio-equivalentie aangezien er geen bio-equivalentiestudie in de gevoede toestand beschikbaar is. Daarom is het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding negatief is.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat

- het Comité de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door het Verenigd Koninkrijk in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen, waarbij Frankrijk en Slowakije bezwaren aantekenden die geacht werden een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid te vormen;
- het Comité de gegevens heeft beoordeeld die werden ingediend door de aanvrager ter ondersteuning van dit specifieke geneesmiddelproduct, 50 mg tabletten Diclofenac (Altergon);
- het Comité van oordeel was dat in dit geval bio-equivalentie van 50 mg tabletten Diclofenac t.o.v. het referentieproduct, Flector-granulaat voor orale oplossing, ook in gevoede toestand zou moeten worden aangetoond, gezien de beschikbare literatuur die laat zien dat de Cmax van verschillende formuleringen van diclofenac verschillend wordt beïnvloed in gevoede toestand;
- het Comité derhalve concludeerde dat er sprake was van een tekort aan geschikte gegevens om de positieve baten/risicoverhouding van dit geneesmiddelproduct, 50 mg tabletten Diclofenac, te ondersteunen,

is het Comité van mening dat de baten/risicoverhouding van Diclofenac derhalve niet gunstig is.

Het Comité adviseert daarom om de vergunning voor het in de handel brengen van Diclofenac (Altergon) in de referentielidstaat en betrokken lidstaten te weigeren.