

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De oorspronkelijke aanvraag in 2000 krachtens artikel 4.8 (a) (II) van Richtlijn 65/65/EEG - bibliografische documentatie voor nieuwe farmaceutische vorm en sterkte, werd ondersteund met gepubliceerde literatuur over werkzaamheid van topische diclofenac en gegevens uit farmacokinetisch onderzoek en een klinische studie (9702 SUV) naar de voorgestelde 4% huidsprayformulering.

Mika Pharma GmbH verzocht om de vergunning voor het in de handel brengen van Diclofenac Natrium Spray Gel 4%, die in 2001 door het Verenigd Koninkrijk is verleend en vervolgens door Estland, Hongarije, Ierland, Letland, Litouwen, Oostenrijk en Slovenië is verleend, in Duitsland, Italië en Spanje ook te erkennen als onderdeel van een procedure voor wederzijdse erkenning ('tweede golf').

De aanvraag die onder deze verwijzing valt, heeft dus betrekking op een procedure voor wederzijdse erkenning in het kader van een herhaalde toepassing (UK-H-0563-001-E-002) voor diclofenacnatrium, 4% huidspray, oplossing (PL 18017/0006) met het VK als referentielidstaat en waarbij Italië, Spanje en Duitsland als betrokken lidstaten zijn betrokken.

Dag 60 van de CMDH-procedure was op 29 maart 2018, en aangezien twee lidstaten bezwaren hebben geuit ten aanzien van een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid (PRSPH) met betrekking tot een gebrek aan werkzaamheid voor het specifieke 4% spraygelproduct en onvoldoende overbrugging naar de literatuur, met name met andere topische diclofenacformuleringen (waaronder Voltarol Emulgel) waarvoor werd erkend dat er voldoende bewijs van werkzaamheid en veiligheid bestond, heeft de referentielidstaat (Verenigd Koninkrijk) op 5 april 2018 een verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet om het CHMP te verzoeken het effect van de naar voren gebrachte bezwaren die een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormen, te beoordelen.

De indieningen van de aanvrager in het kader van de verwijzingsprocedure omvatten literatuurgegevens en besprekingen m.b.t. aspecten van kwaliteit, klinische farmacologie, klinische werkzaamheid en klinische veiligheid.

Kwaliteit

De kwalitatieve vergelijking is gebaseerd op de samenstelling, de graad van ionisatie en de volledige oplosbaarheid van de werkzame stof. Hoewel de sterkte van de voorgestelde huidspray 4% is (tegenover 1% of 2% bij de Emulgel), is dit verschil in de huidspray bedoeld om een vergelijkbare hoeveelheid diclofenac aan lokale weefsels te leveren als de Emulgel.

Klinische farmacologie

De gegevens m.b.t. de plasma- en weefselfarmacokinetiek (FK) van Spraygel bij gezonde vrijwilligers en patiënten met acute ontsteking worden vergeleken met die van Voltaren Natrium Gel en Voltaren Emulgel. De meeste gegevens betreffen vergelijkingen tussen studies, die worden beïnvloed door verschillende doses en methoden, zodat uit deze vergelijkingen tussen studies geen solide conclusies kunnen worden getrokken. Bij studies wordt echter consistent waargenomen dat meetbare niveaus van diclofenac zijn gemeld na toepassing van de spraygel zowel bij systemische blootstelling als bij topische blootstelling (subcutaan weefsel en spierweefsel) op de werkingsplaats. De enige beschikbare vergelijkende gegevens binnen een studie zijn afkomstig van de studie van Martin et al. 1997 volgens welke de systemische absorptie voor Spraygel en Emulgel vergelijkbaar is, maar een conclusie over de gelijkwaardigheid — en de klinische relevantie van systemische absorptie — kan niet worden getrokken. Numeriek is de blootstelling van Spraygel lager dan die van Emulgel en de gevolgen hiervan voor de werkzaamheid kunnen niet nauwkeurig worden vastgesteld. De systemische blootstelling is echter laag genoeg om ervoor te zorgen dat het ongunstige bijwerkingenprofiel dat bij orale of andere systemisch toegediende NSAID's wordt waargenomen niet problematisch is.

Klinische werkzaamheid

De aanvrager stuurde een bespreking van de studie van Predel uit 2013 [eerdere voorpublicatie bekend als studie 9702SUV] mee over de werkzaamheid van Spraygel bij acuut enkelletsel. De gedefinieerde primaire-eindpuntrespons, uitgedrukt als een afname in zwelling van ten minste 50% gedurende 10 behandelingsdagen voor de 'volledige analyseset' (Full Analysis Set, FAS), werd bereikt bij 87/97 patiënten die werden behandeld met diclofenac spray gel (89,7%) in vergelijking met 74/94 patiënten die werden behandeld met placebo (78,7%); $p = 0,0292$ (eenzijdig) en $p = 0,0467$ (tweezijdig). De studie was opgezet en had een onderscheidingsvermogen om superioriteit aan te tonen met een significantieniveau van 5% eenzijdig, maar de huidige eis is nu een significantieniveau van 2,5% eenzijdig, wat de studie niet kon bereiken.

Er werd een effect waargenomen op het kritieke secundaire eindpunt van de visuele analoge schaal (VAS) m.b.t. spontane pijn. Het verschil in mediane VAS-score was 8 mm op dag 3-4 en 4,6 mm op dag 7-8. Dit betrof met name het voornaamste eindpunt (pijn). Deze studie kan echter niet worden beschouwd als een bevestiging van de werkzaamheid van Spraygel, aangezien het primaire eindpunt niet is gevalideerd en de statistische analyse niet aan de regelgevingsvoorschriften voldoet. De studie kan echter worden beschouwd als ondersteunend voor de werkzaamheid om af te leiden dat Spraygel in de context van deze bibliografische aanvraag een nuttige activiteit heeft.

De aanvrager heeft ook de beschikbare gepubliceerde klinische onderzoeksliteratuur over topische diclofenac bestudeerd, met inbegrip van een studie naar de effecten van Emulgel op gewrichtspijn (Predel 2012), een studie naar DHEP (diclofenac hydroxyethylpyrrolidinepleister), heparinepleister of placebopleister (Constantino C et al. 2011) en een ongecontroleerde studie naar DHEP-gel. Al deze studies leveren bewijs op voor een bescheiden werkzaamheid voor goedgekeurde topische diclofenacformuleringen, waarvan de meest robuuste studie die van Predel uit 2012 met Emulgel is. Aangezien voorts de systemische en topische blootstellingsgegevens van Emulgel beschikbaar zijn voor vergelijking met Spraygel, overbrugde de vergunninghouder de werkzaamheid van Emulgel naar Spraygel op basis van een vergelijking van de werkzaamheidseindpunten tussen studies, die echter wordt verstoord door verschillen in onderzoeksmethoden en populaties. Hoewel wordt erkend dat de werkzaamheid van Emulgel niet rechtstreeks kan worden toegeschreven aan Diclofenac Natrium Spray Gel 4%, is het desalniettemin ook redelijk om af te leiden dat Diclofenac Natrium Spray Gel 4% een gunstig effect heeft op basis van de ondersteunende studie van Predel uit 2013, PK-vergelijkingen en vergelijkingen tussen studies in een vergelijkbaar bereik als waargenomen voor andere topische diclofenacproducten.

Klinische veiligheid

Het CHMP was van mening dat topische NSAID's, inclusief Diclofenac Natrium Spray Gel 4%, al veel langer dan 10 jaar een bewezen veiligheidsstatus hebben, die wordt ondersteund door hun lage systemische biologische beschikbaarheid in vergelijking met bijv. orale farmaceutische vormen. Met name hun gebruik ter vervanging van orale en andere systemisch toegediende NSAID's levert een belangrijke bijdrage aan het welzijn van de patiënt in het licht van de beschikbare veiligheidsgegevens, die een duidelijk lager risico op mogelijk ernstige ongewenste voorvallen ten opzichte van systemisch toegediende diclofenacbevattende producten ondersteunen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Samengevat ondersteunt het geheel aan wetenschappelijke gegevens dat Diclofenac Natrium Spray Gel 4 % een aanvaardbaar veiligheids- en werkzaamheidsprofiel heeft. Daarom is het CHMP met meerderheid van stemmen overeengekomen dat de baten-risicoverhouding van Diclofenac Natrium Spray Gel 4 % gunstig is.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;
- het CHMP heeft het geheel aan door de aanvrager ingediende gegevens beoordeeld met betrekking tot de aangevoerde bezwaren die erop wijzen dat het middel een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid is; het Comité heeft de beschikbare gegevens beoordeeld die waren ingediend ter ondersteuning van het gebruik van Diclofenac Natrium Spray Gel 4% huidspray, oplossing en verwante namen, waaronder een vergelijking van kwaliteitsaspecten met betrekking tot goedgekeurde topische diclofenacproducten, en literatuur over farmacokinetische (lokale en systemische) gegevens alsmede werkzaamheids- en veiligheidsgegevens;
- het Comité was van mening dat het geheel aan ingediende gegevens de werkzaamheid van het toegepaste geneesmiddel en de overbrugging naar de literatuur rechtvaardigden, met name naar bestaande gegevens over topische diclofenacformuleringen inclusief Voltarol Emulgel-formuleringen.

Het Comité is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Diclofenac Natrium Spray Gel 4 % huidspray, oplossing en verwante namen gunstig is en adviseert daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I van het CHMP-advies worden genoemd, te verlenen. De productinformatie blijft *zoals* de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.