

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Pierwotne zastosowanie w 2000 r. na mocy art. 4 ust. 8 lit. a) ppkt (II) dyrektywy 65/65/EWG – bibliograficzne w odniesieniu do nowej postaci farmaceutycznej i mocy było poparte opublikowanymi w literaturze danymi na temat skuteczności miejscowo stosowanego diklofenaku, a także danymi farmakokinetycznymi i uzyskanymi w badaniu klinicznym (9702 SUV) proponowanego produktu w postaci aerozolu o stężeniu 4% do stosowania na skórę.

Przedsiębiorstwo MIKA Pharma GmbH zwróciło się z wnioskiem o uznanie w Niemczech, we Włoszech i w Hiszpanii, w ramach „drugiej fali” procedury wzajemnego uznawania, pozwolenia na dopuszczenie do obrotu soli sodowej diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4 %, przyznanego przez Zjednoczone Królestwo w 2001 r., a następnie przyznanego przez Austrię, Estonię, Węgry, Irlandię, Łotwę, Litwę i Słowenię.

Wniosek będący przedmiotem niniejszej procedury wyjaśniającej dotyczy zatem kontynuacji rejestracji, w ramach procedury wzajemnego uznania (repeat-use) (UK-H-0563-001-E-002), soli sodowej diklofenaku w postaci aerozolu o stężeniu 4% do stosowania na skórę, roztworu (PL 18017/0006), ze Zjednoczonym Królestwem jako referencyjnym państwem członkowskim; wniosek ten obejmuje Włochy, Hiszpanię, Niemcy jako zainteresowane państwa członkowskie.

60. dzień procedury Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej - produkty stosowane u ludzi (CMDh) przypadał w dniu 29 marca 2018 r., a ponieważ dwa państwa członkowskie wyraziły obawy dotyczące potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego związanego z brakiem skuteczności określonego produktu w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4% i niewystarczającym nawiązaniem do literatury, w szczególności do innych postaci użytkowych diklofenaku do stosowania miejscowego (w tym Voltarol Emulgel), w przypadku których uznano istnienie odpowiednich dowodów skuteczności i bezpieczeństwa, w dniu 5 kwietnia 2018 r. referencyjne państwo członkowskie (Zjednoczone Królestwo) wszczęło procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciło się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z wnioskiem o ocenę wpływu zgłoszonych zastrzeżeń, które stanowią o potencjalnym poważnym zagrożeniu dla zdrowia publicznego.

Dane przedłożone przez wnioskodawcę w ramach procedury wyjaśniającej obejmują dane literaturowe oraz omówienie aspektów jakości, farmakologii klinicznej, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa klinicznego.

Jakość

Porównanie jakościowe jest oparte na składzie, stopniu jonizacji i całkowitej rozpuszczalności substancji czynnej. Chociaż w proponowanym aerozolu do stosowania na skórę stężenie substancji czynnej wynosi 4% w porównaniu z żelem w postaci emulsji, w którym wynosi ono 1% lub 2%, ta różnica w składzie aerozolu do stosowania na skórę miała na celu dostarczenie do tkanek podobnej ilości diklofenaku jak w przypadku żelu w postaci emulsji.

Farmakologia kliniczna

Dane farmakokinetyczne dotyczące działania żelu w postaci aerozolu na osocze i tkanki u zdrowych ochotników oraz pacjentów z ostrym stanem zapalnym porównano z danymi uzyskanymi dla leków Voltaren Sodium Gel i Voltaren Emulgel. Większość danych to wyniki porównań krzyżowych, na które mają wpływ różne dawki i metody, a zatem z tych porównań nie można wyciągnąć żadnych wiarygodnych wniosków. Tym niemniej w badaniach konsekwentnie zgłaszane są mierzalne stężenia diklofenaku po zastosowaniu żelu w aerozolu zarówno w przypadku ekspozycji ogólnoustrojowej, jak i po zastosowaniu miejscowym (tkanka podskórna i tkanka mięśniowa) w miejscu działania. Jedyne dostępne wewnętrzne dane porównawcze pochodzą z badania Martina i in. z 1997 r., w którym

wskazano, że wchłanianie ogólnoustrojowe przy stosowaniu żelu w postaci aerozolu i żelu w postaci emulsji jest porównywalne, nie można jednak wyciągnąć wniosków dotyczących równoważności i klinicznego znaczenia wchłaniania ogólnoustrojowego. Z ilościowego punktu widzenia ekspozycja na żel w postaci aerozolu jest niższa niż w przypadku żelu w postaci emulsji i nie można dokładnie określić jego wpływu na skuteczność. Ekspozycja ogólnoustrojowa jest jednak na tyle niska, że profil zdarzeń niepożądanych obserwowany w przypadku podawanych doustnie lub innych podawanych układowo niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie jest problematyczny.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca załączył przegląd badania Predela z 2013 r. [wcześniejsza publikacja robocza nosiła tytuł Badanie 9702SUV] dotyczącego skuteczności żelu w postaci aerozolu w leczeniu ostrych urazów stawu skokowego. Określony pierwszorzędowy punkt końcowy związany z reakcją, wyrażony jako zmniejszenie się opuchlizny w populacji objętej analizą o co najmniej 50% w ciągu 10 dni leczenia, osiągnięto u 87 na 97 pacjentów leczonych diklofenakiem w postaci żelu w aerozolu (89,7%) w porównaniu z 74 na 94 pacjentów, którym podano placebo (78,7%); $p = 0,0292$ (test jednostronny) i $p = 0,0467$ (test dwustronny). Badanie było zaprojektowane i ukierunkowane na wykazanie wyższości przy znaczącym poziomie istotności wynoszącym 5% w teście jednostronnym, ale obecnie obowiązujący wymóg stanowi, że poziom istotności w teście jednostronnym powinien wynosić 2,5%, czego w tym badaniu nie udało się osiągnąć.

Zaobserwowano wpływ wizualnej skali analogowej (VAS) bólu spontanicznego na krytyczny drugorzędowy punkt końcowy. Różnica w medianie wyniku na skali VAS wynosiła 8 mm po 3–4 dniach i 4,6 mm po 7–8 dniach. Zwłaszcza w budzącym największe zainteresowanie punkcie końcowym, jakim jest ból. Badania tego nie można jednak uznać za dowód potwierdzający skuteczność żelu w postaci aerozolu, gdyż pierwszorzędowy punkt końcowy nie jest zatwierdzony, a analiza statystyczna nie spełnia wymogów regulacyjnych. Można jednak uznać badanie za świadczące o skuteczności ze względu na wniosek, że żel w aerozolu wykazuje korzystne działanie w związku z zastosowaniem opisanym w literaturze.

Wnioskodawca przeprowadził ponadto przegląd dostępnych, opublikowanych danych literaturowych w dziedzinie badań klinicznych dotyczących diklofenaku stosowanego miejscowo, które obejmują badanie skutków stosowania żelu w postaci emulsji w przypadku bólu stawów (Predel, 2012 r.), badanie plastra zawierającego sól hydroksyetylopirolidynową diklofenaku (DHEP), plastra z heparyną lub plastra z placebo (Constantino C i in., 2011 r.) oraz niekontrolowane badanie żelu zawierającego DHEP. Wszystkie te badania dostarczają dowodów na umiarkowaną skuteczność dopuszczonych do miejscowego stosowania postaci diklofenaku; spośród nich najbardziej wiarygodne jest badanie Predela z 2012 r. z użyciem żelu w postaci emulsji. W związku z tym, że dane dotyczące ogólnoustrojowej i miejscowej ekspozycji na działanie żelu w postaci emulsji są dostępne do porównania ich z danymi dotyczącymi działania żelu w postaci aerozolu, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powiązał skuteczność żelu w postaci emulsji ze skutecznością żelu w postaci aerozolu na podstawie porównania krzyżowego punktów końcowych związanych ze skutecznością; są one jednak zakłócone ze względu na różnice metod badawczych i populacji. Wprawdzie uznaje się fakt, że skuteczności żelu w postaci emulsji nie można bezpośrednio przypisać soli sodowej diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4%, jednak uzasadniony jest również wniosek, że sól sodowa diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4% wywiera korzystne działanie, oparty na pomocniczym badaniu Predela z 2013 r., porównaniach danych farmakokinetycznych i porównaniach krzyżowych w podobnym zakresie, jak zaobserwowano w przypadku innych zawierających diklofenak produktów do stosowania miejscowego.

Bezpieczeństwo kliniczne

CHMP przyznał, że bezpieczeństwo miejscowo stosowanych NLPZ, w tym soli sodowej diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4%, zostało potwierdzone w ciągu ponad dziesięciu lat stosowania, do czego przyczynia się niski poziom ich ogólnoustrojowej dostępności biologicznej w porównaniu np. z doustnymi postaciami farmaceutycznymi. W szczególności ich stosowanie i zastępowanie nimi innych podawanych układowo NLPZ w znacznym stopniu przyczynia się do dobrostanu pacjentów w świetle dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa, które świadczą o znacznie niższym ryzyku wystąpienia potencjalnie poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z podawanymi układowo produktami zawierającymi diklofenak.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Biorąc pod uwagę całość dowodów naukowych, w podsumowaniu stwierdza się, że sól sodowa diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4% ma dopuszczalny profil bezpieczeństwa i skuteczności. W związku z tym CHMP zgodził się większością głosów, że w przypadku soli sodowej diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4% stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, że:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE,
- Komitet rozpatrzył całość danych przedłożonych przez wnioskodawcę w odniesieniu do zastrzeżeń zgłoszonych jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Komitet rozpatrzył dostępne dane przedłożone na poparcie stosowania soli sodowej diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4% do stosowania na skórę, roztworu i produktów o powiązanych nazwach, w tym porównanie aspektów jakości w odniesieniu do dopuszczonych do stosowania miejscowego produktów zawierających diklofenak, oraz dane literaturowe obejmujące dane farmakokinetyczne (miejscowe i układowe), a także dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.
- Komitet był zdania, że wszystkie przedłożone dane uzasadniają skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego, a także powiązanie z danymi literaturowymi, w szczególności z istniejącymi danymi dotyczącymi zawierających diklofenak postaci użytkowych do stosowania miejscowego, w tym postaci użytkowych leku Voltarol Emulgel.

W związku z tym Komitet uznał, że w przypadku soli sodowej diklofenaku w postaci żelu w aerozolu o stężeniu 4% do stosowania na skórę, roztworu i produktów o powiązanych nazwach stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i w związku z tym zaleca przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I do opinii CHMP. Druk informacyjny dotyczący produktu pozostaje *zgodny* z ostateczną wersją opracowaną w ramach procedury grupy koordynacyjnej, jak wspomniano w załączniku III do opinii CHMP.