

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Cererea inițială formulată în 2000 în temeiul articolului 4 alineatul (8) litera (a) punctul (ii) din Directiva 65/65/CEE – cerere bibliografică pentru o nouă formă farmaceutică și concentrație – a fost susținută cu literatură de specialitate publicată privind eficacitatea diclofenacului cu administrare topică, precum și cu date de farmacocinetică și cu un studiu clinic (9702 SUV) având ca temă forma farmaceutică propusă, de spray cutanat cu concentrație de 4 %.

MIKA Pharma GmbH a solicitat ca autorizația de punere pe piață pentru Diclofenac Sodium Spray Gel 4%, acordată de Regatul Unit în 2001 și ulterior de Austria, Estonia, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania și Slovenia, să fie recunoscută și în Germania, Italia și Spania ca parte a unei „a doua etape” a procedurii de recunoaștere reciprocă (PRR).

Prin urmare, cererea care face obiectul acestei sesizări se referă la o procedură de recunoaștere reciprocă cu utilizare repetată (UK-H-0563-001-E-002) pentru Diclofenac sodium 4 % cutaneous spray, solution (PL 18017/0006), în care Regatul Unit este statul membru de referință, iar Italia, Spania și Germania sunt state membre interesate.

Ziua a 60-a a procedurii CMDh a fost în 29 martie 2018 și, întrucât două state membre și-au exprimat îngrijorarea cu privire la un potențial risc grav pentru sănătatea publică (PRGSP) ca urmare a lipsei de eficacitate a medicamentului specific sub formă de gel spray cu concentrație de 4 % și a corelării insuficiente cu datele din literatura de specialitate, în special cu alte forme farmaceutice topice cu diclofenac (printre care Voltarol Emulgel) pentru care există suficiente dovezi recunoscute privind eficacitatea și siguranța, statul membru de referință (Regatul Unit) a declanșat la 5 aprilie 2018 o sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE, solicitând CHMP să evalueze impactul obiecțiilor ridicate, privind un potențial risc grav pentru sănătatea publică.

În cadrul procedurii de sesizare, solicitantul a prezentat date din literatura de specialitate și puncte de vedere privind aspecte legate de calitate, farmacologie clinică, eficacitate clinică și siguranță clinică.

Calitate

Comparația calitativă se bazează pe compoziția, gradul de ionizare și solubilitatea completă a substanței active. Deși concentrația sprayului cutanat propus este de 4 %, față de 1 % sau 2 % în cazul Emulgel, diferența de concentrație din sprayul cutanat a fost concepută astfel încât în țesuturile locale să ajungă o cantitate de diclofenac similară cu cea furnizată de Emulgel.

Farmacologie clinică

Datele farmacocinetice privind plasma și țesuturile în cazul SprayGel administrat la voluntari sănătoși și la pacienți cu inflamație acută au fost comparate cu cele privind Voltaren Sodium Gel și Voltaren Emulgel. Majoritatea datelor provin din comparații între studii, care sunt influențate de diferențele între doze și metode și, prin urmare, nu permit tragerea unor concluzii ferme. Cu toate acestea, se observă în mod constant în cadrul tuturor studiilor că au fost raportate niveluri măsurabile de diclofenac după aplicarea gelului spray, atât în cazul expunerii sistemice, cât și al expunerii topice (țesut subcutanat și țesut muscular) la locul de acțiune. Singurele date comparative disponibile în cadrul aceluiași studiu provin din studiul Martin et al. 1997, care a indicat că absorbția sistemică este comparabilă pentru Spraygel și Emulgel, dar nu se poate trage o concluzie în ceea ce privește echivalența și relevanța clinică a absorbției sistemice. Din punct de vedere numeric, expunerea în cazul Spraygel este mai redusă decât în cazul Emulgel, iar impactul acestui lucru asupra eficacității nu poate fi stabilit cu exactitate. Expunerea sistemică este însă suficient de scăzută încât profilul evenimentelor adverse observat la AINS administrate pe cale orală sau la alte AINS administrate sistemic să nu reprezinte o problemă.

Eficacitate clinică

Solicitantul a prezentat o analiză a studiului Predel 2013 (versiune cunoscută anterior, înaintea publicării, drept Studiul 9702SUV) cu privire la eficacitatea Spraygel în leziunile acute de la nivelul gleznei. Răspunsul conform criteriului final principal de evaluare definit, exprimat ca reducere a edemului cu cel puțin 50 % pe parcursul a 10 zile de tratament pentru „setul complet de analiză” (SCA), a fost obținut la 87/97 de pacienți tratați cu diclofenac gel spray (89,7 %), față de 74/94 de pacienți tratați cu placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (unilateral) și $p = 0,0467$ (bilateral). Studiul a avut structura și puterea statistică necesare pentru a demonstra superioritatea cu un prag de semnificație de 5 % pentru testul unilateral, dar cerința actuală prevede un prag de semnificație de 2,5 % pentru testul unilateral, care nu a putut fi obținut în cadrul studiului.

S-a observat un efect legat de criteriul final secundar de evaluare critic referitor la scala analog vizuală (SAV) a durerii spontane. Diferența la nivelul scorului SAV median a fost de 8 mm în ziua 3-4 și de 4,6 mm în ziua 7-8. În special criteriul final de interes principal, care este durerea. Totuși, nu se poate considera că acest studiu furnizează dovezi care să confirme eficacitatea Spraygel, întrucât criteriul final principal de evaluare nu este validat, iar analiza statistică nu îndeplinește cerințele normative. Se poate considera însă că studiul susține eficacitatea Spraygel, astfel încât să se tragă concluzia că medicamentul are o acțiune benefică în contextul acestei cereri bibliografice.

Solicitantul a analizat și literatura disponibilă constând în studii clinice publicate referitoare la diclofenacul cu administrare topică, care cuprinde un studiu privind efectele Emulgel asupra durerii articulare (Predel 2012), un studiu privind DHEP (plasture cu diclofenac hidroxietil-pirolidină), plasturele cu heparină sau plasturele placebo (Constantino C et al. 2011), precum și un studiu necontrolat privind DHEP gel. Toate aceste studii oferă dovezi privind eficacitatea modestă a formelor farmaceutice topice cu diclofenac autorizate, cel mai solid fiind studiul Predel 2012 privind Emulgel. În plus, dat fiind că sunt disponibile date privind expunerea sistemică și topică a Emulgel pentru comparație cu Spraygel, deținătorul autorizației de punere pe piață a corelat eficacitatea Emulgel și cea a Spraygel pe baza unei comparații între studii a criteriilor finale de evaluare a eficacității, care sunt totuși influențate de diferențele dintre metodele de studiu și dintre populații. Cu toate acestea, deși este un fapt recunoscut că medicamentului Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % nu i se poate atribui direct eficacitatea Emulgel, se poate de asemenea deduce în mod rezonabil, pe baza studiului de susținere Predel 2013, a comparațiilor farmacocinetice și a comparațiilor între studii, că Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % are un efect benefic într-un interval similar cu cel al altor medicamente topice cu diclofenac.

Siguranță clinică

CHMP a fost de acord că medicamentele AINS cu administrare topică, inclusiv Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, s-au dovedit a fi sigure pe parcursul a mult peste 10 ani, fapt susținut de biodisponibilitatea lor sistemică scăzută față de formele farmaceutice orale, de exemplu. În special utilizarea lor și înlocuirea cu acestea a AINS cu administrare orală și al altor AINS administrate sistemic contribuie foarte mult la bunăstarea pacienților, având în vedere datele disponibile privind siguranța, care sprijină ipoteza unui risc semnificativ mai mic de potențiale evenimente adverse grave față de medicamentele care conțin diclofenac cu administrare sistemică.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

În rezumat, totalitatea dovezilor științifice, considerate împreună, sprijină concluzia că Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % are un profil de siguranță și eficacitate acceptabil. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu majoritate de voturi că raportul beneficiu-risc al Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % este favorabil.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE.
- Comitetul a luat în considerare totalitatea datelor prezentate de solicitant referitoare la obiecțiile ridicate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică. Comitetul a analizat datele disponibile prezentate în sprijinul utilizării Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % Cutaneous Spray, Solution și denumirile asociate, care au cuprins o comparare a aspectelor calitative ale medicamentelor topice cu diclofenac autorizate și literatură de specialitate conținând date de farmacocinetică (locală și sistemică), precum și date privind eficacitatea și siguranța.
- Comitetul a considerat că totalitatea datelor prezentate justifică eficacitatea medicamentului care face obiectul cererii și se corelează cu literatura de specialitate, în special cu datele existente privind formele farmaceutice topice cu diclofenac, printre care și Voltarol Emulgel.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % Cutaneous Spray, Solution și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP.

Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală obținută în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.