

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Pôvodná žiadosť podaná v roku 2000 podľa článku 4 ods. 8 písm. a) (II) smernice 65/65/EHS – bibliografická žiadosť pre novú liekovú formu a silu bola podporená uverejnenou literatúrou o účinnosti lokálneho diklofenaku, ako aj farmakokinetickými údajmi a klinickou štúdiou (9702 SUV) pre navrhovanú dermálnu aerodisperziu 4 %.

Spoločnosť MIKA Pharma GmbH požiadala, aby bolo povolenie na uvedenie na trh pre diklofenak sodný 4 % gélová aerodisperzia, ktoré bolo vydané v roku 2001 v Spojenom kráľovstve a potom v Rakúsku, Estónsku, Maďarsku, Írsku, Litve, Lotyšsku a Slovinsku, uznané aj v Nemecku, Taliansku a Španielsku ako súčasť postupu vzájomného uznávania (MRP) tzv. druhej vlny.

Žiadosť v súvislosti s touto postúpenou vecou sa preto týka opakovaného použitia postupu vzájomného uznávania (UK-H-0563-001-E-002) pre diklofenak sodný 4 % dermálna aerodisperzia, roztok (PL 18017/0006), pričom referenčným členským štátom bolo Spojené kráľovstvo a dotknuté členské štáty boli Taliansko, Španielsko a Nemecko.

Šesťdesiatym dňom postupu koordinačnej skupiny pre postupy vzájomného uznávania – humánne lieky (CMDh) bol 29. marec 2018 a keďže dva členské štáty vzniesli výhrady týkajúce sa potenciálneho závažného rizika pre verejné zdravie (PSRPH) súvisiaceho s nedostatočnou účinnosťou konkrétnej 4 % gélovej aerodisperzie a s nedostatočným premostením s literatúrou, najmä s inými liekovými formami na lokálne použitie s obsahom diklofenaku (vrátane emulgélu Voltarol), v prípade ktorých predložené dostatočné dôkazy o účinnosti a bezpečnosti uznané ako dostatočné, referenčný členský štát (Spojené kráľovstvo) inicioval 5. apríla 2018 postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor CHMP, aby posúdil vplyv vznesených námietok, ktoré predstavujú potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie.

Predloženia žiadateľa v rámci konania o postúpennej veci zahŕňajú údaje z literatúry a diskusie o aspektoch kvality, klinickej farmakológie, klinickej účinnosti a klinickej bezpečnosti.

Kvalita

Kvalitatívne porovnanie je založené na zložení, stupni ionizácie a úplnej rozpustnosti účinnej látky. Hoci je sila navrhutej dermálnej aerodisperzie 4 %, ak sa porovná s 1 % alebo 2 % v emulgéli, cieľom tohto rozdielu v dermálnej aerodisperzii zabezpečenie podania podobného množstva diklofenaku na lokálne tkanivá ako v prípade emulgélu.

Klinická farmakológia

Farmakokinetické údaje pre gélovú aerodisperziu, pokiaľ ide o plazmu a tkanivá zdravých dobrovoľníkov a pacientov s akútnym zápalom, sa porovnávajú s údajmi pre gél Voltaren obsahujúci sodnú soľ a emulgél Voltaren. Väčšinu údajov predstavujú porovnania zo skrížených štúdií, ktoré sú ovplyvnené rôznymi dávkami a metódami a z týchto porovnaní zo skrížených štúdií preto nemožno vyvodiť presvedčivé závery. V štúdiách sa však konzistentne pozorovalo, že na mieste účinku sa zistili merateľné hladiny diklofenaku po aplikácii gélovej aerodisperzie pri systémovej vystavení aj pri lokálnom vystavení (podkožné tkanivo a svalové tkanivo). Jediné dostupné porovnávacie údaje v rámci štúdie pochádzajú zo štúdie, ktorú uskutočnili Martin a kol. (1997), z ktorej vyplýva, že systémová absorpcia je pri gélovej aerodisperzii a emulgéli porovnateľná, ale nemožno vyvodiť záver o rovnocennosti a o klinickom význame systémovej absorpcie. Pri gélovej aerodisperzii je expozícia číselne nižšia ako pri emulgéli a vplyv na účinnosť nemožno presne zistiť. Systémové vystavenie je dostatočne nízke, takže profil nežiaducich udalostí pozorovaných pri perorálnych alebo iných systémovo podávaných liekoch NSAID nie je problematický.

Klinická účinnosť

Žiadateľ uviedol prehľad štúdie Predel 2013 [pred uverejnením známej ako štúdia 9702SUV] o účinnosti gélovej aerodisperzie pri akútnom poranení členku. Odpoveď definovaného primárneho parametra vyjadrená ako zmiernenie opuchu aspoň o 50 % počas 10 dní liečby pre celý analyzovaný súbor (FAS) sa dosiahla u 87/97 pacientov liečených gélovou aerodisperziou obsahujúcou diklofenak (89,7 %) v porovnaní so 74/94 pacientov liečených placebom (78,7 %); $p = 0,0292$ (jednostranný test) a $p = 0,0467$ (dvostranný test). Štúdia bola navrhnutá a vedená tak, aby sa preukázala vyššia účinnosť s hladinou významnosti 5 % pre jednostranný test, ale v súčasnosti sa vyžaduje hladina významnosti 2,5 % pre jednostranný test, čo sa v štúdiu nemohlo dosiahnuť.

Pozoroval sa účinok na rozhodujúci sekundárny parameter spontánnej bolesti na vizuálnej analogickej stupnici (VAS). Rozdiel v priemernom skóre VAS bol 8 mm na 3. a 4. deň a 4,6 mm na 7. a 8. deň. Najdôležitejším parametrom je bolesť. Táto štúdia však neposkytuje potvrdzujúci dôkaz o účinnosti gélovej aerodisperzie, keďže primárny parameter nie je platný a štatistická analýza nespĺňa regulačné požiadavky. Štúdia však podporuje účinnosť, aby sa mohol vyvodiť záver, že gélová aerodisperzia má prospešný účinok v kontexte tejto bibliografickej žiadosti.

Žiadateľ takisto preskúmal dostupnú uverejnenú literatúru o klinických skúšaní s lokálnym diklofenakom, ktorá zahŕňa štúdiu o účinkoch emulgélu na bolesť kĺbov (Predel 2012), štúdiu o DHEP (náplasť obsahujúca diklofenak hydroxyetylpyrolidín), heparínovej náplasti alebo placebovej náplasti (Constantino C a kol. 2011) a nekontrolovanú štúdiu o géli s obsahom DHEP. Všetky tieto štúdie poskytujú dôkazy o miernej účinnosti povolených lokálnych foriem diklofenaku, z ktorých najpresvedčivejšia je štúdia Predel 2012 s emulgélom. Keďže sú k dispozícii údaje o systémovej a lokálnej vystavení emulgélu na porovnanie s gélovou aerodisperziou, držiteľ povolenia na uvedenie na trh premosť účinnosť emulgélu s gélovou aerodisperziou na základe porovnania parametrov účinnosti v skríženej štúdiu, ktoré sú však zmätočné pre rozdiely v metódach a populáciách štúdie. Hoci sa uznáva, že účinnosť emulgélu nemožno priamo preniesť na diklofenak sodný 4 % gélová aerodisperzia, je odôvodnené vyvodiť záver, že diklofenak sodný 4 % gélová aerodisperzia má prospešný účinok na základe podpornej štúdie Predel 2013, farmakokinetických porovnaní a porovnaní zo skrížených štúdií v podobnom rozsahu ako sa pozoruje v prípade iných lokálnych liekov obsahujúcich diklofenak.

Klinická bezpečnosť

Výbor CHMP súhlasil s tým, že lokálne lieky NSAID vrátane diklofenaku sodného 4 % gélová aerodisperzia majú preukázanú bezpečnosť počas oveľa dlhšieho obdobia ako 10 rokov, ktorá je podporená ich nízkou systémovou biologickou dostupnosťou v porovnaní s napríklad perorálnymi liekovými formami. Najmä ich použitie a náhrada za perorálne a iné systémove podávané lieky NSAID veľmi prispievajú k zdraviu pacientov vzhľadom na dostupné údaje o bezpečnosti, čo podporuje výrazne nižšie riziko potenciálne závažných nežiaducich udalostí v porovnaní so systémove podávanými liekmi obsahujúcimi diklofenak.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Celkové vedecké dôkazy preto podporujú záver, že diklofenak sodný 4 % gélová aerodisperzia má prijateľný profil bezpečnosti a účinnosti. Preto väčšina členov výboru CHMP súhlasila s tým, že pomer prínosu a rizika diklofenaku sodného 4 % gélová aerodisperzia je priaznivý.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti s námietkami vznesenými ako potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie. Výbor vzal na vedomie dostupné údaje predložené na podporu použitia diklofenaku sodného 4 % gélová aerodisperzia ako dermálna aerodisperzia, roztok a súvisiace názvy, ktoré zahŕňali porovnanie aspektov kvality vo vzťahu k povoleným lokálnym liekom s obsahom diklofenaku, a literatúru pokrývajúcu farmakokinetické údaje (lokálne a systémové použitie), ako aj údaje o účinnosti a bezpečnosti,
- výbor dospel k názoru, že celkové predložené údaje odôvodňujú účinnosť lieku, pre ktorý bola podaná žiadosť, ako aj premostenie s literatúrou, konkrétne s existujúcimi údajmi o lokálnych formách diklofenaku vrátane emulgélových foriem Voltarolu,

výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika diklofenaku sodného 4 % gélová aerodisperzia ako dermálna aerodisperzia, roztok a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.