

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Prvotni vlogi iz leta 2000 v skladu s členom 4(8)(a)(ii) Direktive 65/65/EGS – bibliografskim podatkom za novo farmacevtsko obliko in jakost, so bili priloženi objavljena literatura o učinkovitosti topičnega diklofenaka ter podatki iz farmakokinetike in klinične študije (9702 SUV) predlagane formulacije 4-odstotnega dermalnega pršila.

Podjetje MIKA Pharma GmbH je zahtevalo, da se dovoljenje za promet z zdravilom Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, ki ga je leta 2001 izdalo Združeno kraljestvo, pozneje pa tudi Avstrija, Estonija, Madžarska, Irska, Latvija, Litva in Slovenija, prizna tudi v Nemčiji, Italiji in Španiji kot del „drugega vala“ postopka z medsebojnim priznavanjem (MRP).

Vloga, ki je predmet te napotitve, zato upošteva postopek ponovne uporabe medsebojnega priznavanja (UK-H-0563-001-E-002) za zdravilo Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, dermalno pršilo, raztopina (PL 18017/0006), v katerem je referenčna država članica Združeno kraljestvo, in ki kot zadevne države članice vključuje Italijo, Španijo in Nemčijo.

60. dan postopka odbora CMDh je bil 29. marca 2018. Ker sta dve državi članici izrazili zaskrbljenost zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje (PSRPH), povezanega s pomanjkanjem učinkovitosti zadevnega 4-odstotnega gela v pršilu in neustreznega povezovanja z literaturo, zlasti drugimi formulacijami topičnega diklofenaka (vključno z zdravilom Voltarol Emulgel), za katere so bili ugotovljeni zadostni dokazi za učinkovitost in varnost, je referenčna država članica (Združeno kraljestvo) 5. aprila 2018 sprožila napotitveni postopek skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES in od odbora CHMP zahtevala, da oceni vpliv izraženih pomislekov, ki predstavljajo možno resno tveganje za javno zdravje.

Predlagatelj je v okviru napotitvenega postopka predložil podatke iz literature in razprav o kakovosti, klinični farmakologiji, klinični učinkovitosti in klinični varnosti.

Kakovost

Primerjava kakovosti temelji na sestavi, stopnji ionizacije in popolni topnosti učinkovine. Jakost predlaganega dermalnega pršila je 4-odstotna, medtem ko je jakost emulgela 1- ali 2-odstotna. Ta razlika pri dermalnem pršilu je bila zasnovana, da se doseže podobna količina diklofenaka na lokalno tkivo kot pri emulgelu.

Klinična farmakologija

Farmakokinetične podatke o gelu v pršilu v plazmi in tkivu zdravih prostovoljcev in bolnikov z akutnim vnetjem so primerjali s podatki o zdravilih Voltaren Sodium Gel in Voltaren Emulgel. Večina podatkov izhaja iz medštudijskih primerjav z različnimi odmerki in potmi uporabe, zato na njihovi podlagi ni mogoče podati trdnih zaključkov. Vseeno pa različne študije dosledno kažejo na to, da po aplikaciji gela v pršilu tako pri sistemski izpostavljenosti kot tudi topični izpostavljenosti (podkožno tkivo in mišično tkivo) poročajo o merljivih koncentracijah diklofenaka na mestu aplikacije. Edini razpoložljivi primerjalni podatki znotraj ene študije izhajajo iz študije Martin et al. 1997, ki so pokazali, da je sistemska absorpcija gela v pršilu primerljiva z emulgelom, vendar pa ni mogoče podati zaključkov o enakovrednosti in klinični ustreznosti sistemske absorpcije. Izpostavljenost gela v pršilu je številčno nižja kot pri emulgelu, njenega vpliva na učinkovitost pa ni mogoče natančno ugotoviti. Sistemska izpostavljenost je vseeno dovolj nizka, da profil neželenega dogodka kot pri peroralnih ali drugih sistemsko danih nesteroidnih protivnetnih zdravilih (NSAID) ni problematičen.

Klinična učinkovitost

Predlagatelj je vključil pregled študije Predel 2013 (prej predhodna objava, imenovana Študija 9702SUV) o učinkovitosti gela v pršilu pri akutni poškodbi gležnja. Določena stopnja odziva,

tj. primarna končna točka, opredeljena kot zmanjšanje oteklina za vsaj 50 % v desetih dneh zdravljenja celotne skupine bolnikov (FAS), je bila dosežena pri 87 od 97 bolnikov (89,7 %), zdravljenih z gelom v pršilu, ki vsebuje diklofenak, v primerjavi s 74 od 94 bolnikov (78,7 %), zdravljenih s placebom; $p = 0,0292$ (en krak) in $p = 0,0467$ (dva kraka). Študija je bila zasnovana in oblikovana za prikaz superiornosti s stopnjo značilnosti 5 % enostransko, vendar se trenutno zahteva stopnja značilnosti 2,5 % enostransko, česar pa v študiji ni bilo mogoče doseči.

Učinek je bil opažen na kritični sekundarni končni točki spontane bolečine glede na vizualno analogno lestvico (VAS). Mediana vrednost vizualne analogne lestvice (VAS) je bila 3. in 4. dan 8 mm, 7. in 8. dan pa 4,6 mm. Končna točka v središču zanimanja je bolečina. Vendar pa ta študija ne more z gotovostjo potrditi učinkovitosti gela v pršilu, saj primarna končna točka ni potrjena, statistična analiza pa ne izpolnjuje regulativnih zahtev. Kljub temu pa opravljena študija dokazuje učinkovitost, na podlagi katere lahko sklepamo, da je gel v pršilu koristen v okviru bibliografske aplikacije.

Predlagatelj je pregledal tudi razpoložljivo objavljeno literaturo o kliničnem preskušanju topičnega diklofenaka, ki vključuje študijo o učinkih emulgela na bolečine v sklepih (Predel 2012), študijo o DHEP (obližu z diklofenak hidoksietilpirolidinom), obližu s heparinom ali obližu s placebom (Constantino C. et al. 2011) in nekontrolirano študijo o gelu DHEP. Vse omenjene študije dokazujejo zmerno učinkovitost odobrenih topičnih formulacij diklofenaka, najzanesljivejša pa je študija emulgela Predel 2012. Ker so podatki o sistemski in topični izpostavljenosti pri emulgelu na voljo za primerjavo z gelom v pršilu, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom na podlagi medštudijske primerjave končnih točk učinkovitosti, ki so sicer zavajajoče zaradi razlik v uporabljenih metodah in populacijah, povezal učinkovitost emulgela z učinkovitostjo gela v pršilu. Čeprav je ugotovljeno, da učinkovitosti emulgela ne moremo neposredno pripisati zdravilu Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, pa lahko na podlagi podporne študije Predel 2013, farmakokinetičnih primerjav in medštudijskih primerjav utemeljeno sklepamo, da ima zdravilo Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % koristne učinke v podobnem obsegu kot druga topična zdravila z diklofenakom.

Klinična varnost

Odbor CHMP se je strinjal, da topična nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z zdravilom Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, že več kot deset let veljajo za varna, o čemer priča tudi njihova nizka sistemska biološka razpoložljivost v primerjavi z na primer peroralnimi farmacevtskimi oblikami. Glede na razpoložljive podatke o varnosti je glavni prispevek k dobremu počutju bolnikov zlasti njihova uporaba in nadomestek za peroralna in druga sistemska dana nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), s čimer pripomorejo k izrazito manjšem tveganju za morebitne resne neželene dogodke v primerjavi s sistemsko danimi zdravili, ki vsebujejo diklofenak.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Če povzamemo, skupek znanstvenih dokazov potrjuje sprejemljivo varnost in učinkovitost uporabe zdravila Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %. Zato je odbor CHMP z večino sprejel ugotovitev, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % ugodno.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES,

- odbor je obravnaval vse podatke, ki jih je v povezavi s pomisleki, izraženimi kot možno resno tveganje za javno zdravje, predložil predlagatelj; odbor je obravnaval razpoložljive podatke, predložene v podporo uporabi zdravila Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, dermalno pršilo, raztopina, in povezanih imen, ki so vključevali primerjavo kakovosti v povezavi z odobrenimi zdravili s topičnim diklofenakom ter literaturo, ki obsega tako farmakokinetične (lokalne in sistemske) podatke kot tudi podatke o učinkovitosti in varnosti,
- odbor je menil, da vsi predloženi podatki utemeljujejo učinkovitost uporabljenega zdravila in povezovanje z literaturo, zlati z obstoječimi podatki o topičnih formulacijah diklofenaka, vključno s formulacijami zdravila Voltarol Emulgel.

Odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Diclofenac Sodium Spray Gel 4 %, dermalno pršilo, raztopina, in povezanih imen ugodno in zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, doseženi v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.