

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Ursprungsansökan från 2000 i enlighet med artikel 4.8 a (II) i direktiv 65/65/EEG – bibliografisk för ny läkemedelsform och styrka, understöddes av publicerad litteratur om effekten av topisk diklofenak samt data från en farmakokinetisk och en klinisk studie (9702 SUV) av den föreslagna kutana sprayberedningen på 4 procent.

MIKA Pharma GmbH begärde att godkännandet för försäljning av Diclofenac natriumspray 4 procent som beviljats i Förenade kungariket under 2001 och senare i Estland, Irland, Lettland, Litauen, Slovenien, Ungern och Österrike, också erkänns i Italien, Spanien och Tyskland som del av en "andra våg" av förfaranden för ömsesidigt erkännande.

Ansökan i enlighet med denna hänskjutning gäller därför ett förfarande för ömsesidigt erkännande av upprepad användning (UK-H-0563-001-E-002) för Diclofenac natrium 4 procent kutan spray, lösning (PL 18017/0006), med Förenade kungariket som referensmedlemsstat och Italien, Spanien, Tyskland som berörda medlemsstater.

Dag 60 i CMD(h):s förfarande var den 29 mars 2018, och eftersom två medlemsstater uttryckte farhågor över en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan vad gäller bristande effekt av den specifika 4-procentiga spraygelprodukten och otillräcklig koppling till litteraturen, i synnerhet med andra topiska diklofenakberedningar (inräknat Voltarol Emulgel), för vilka det konstaterats föreligga tillräckliga belägg för effekt och säkerhet, utlöste referensmedlemsstaten (Förenade kungariket) en hänskjutning den 5 april 2018 enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG, och bad CHMP att bedöma påverkan av de uttryckta invändningarna avseende en potentiellt allvarlig folkhälsorisk.

I sökandens handlingar som del av hänskjutningsförfarandet ingår litteraturdata och diskussioner om kvalitet, klinisk farmakologi, klinisk effekt och kliniska säkerhetsaspekter.

Kvalitet

Den kvalitativa jämförelsen baserades på sammansättning, grad av jonisering och fullständig löslighet av den aktiva substansen. Även om styrkan på den föreslagna kutana sprayen är 4 procent, jämfört med Emulgel som är 1 procent eller 2 procent, utformades denna skillnad i den kutana sprayen till att ge lika mycket diklofenak till de lokala vävnaderna som Emulgel.

Klinisk farmakologi

De farmakokinetiska uppgifterna för SprayGel i plasma och vävnader hos friska frivilliga och patienter med akut inflammation jämförs med dem för Voltaren natriumgel och Voltaren Emulgel. De flesta av uppgifterna är jämförelser mellan studier, vilka påverkas av olika doser och metoder, varför inga tydliga slutsatser kan dras av dessa jämförelser mellan studier. Genomgående mellan studierna ser man dock att mätbara halter av diklofenak rapporterades efter att spraygelen applicerades både vid systemisk exponering och topisk exponering (subkutan vävnad och muskelvävnad) på verkningssättet. De enda tillgängliga jämförande intra-studieuppgifterna är från studie Martin et al. 1997 som visade att Spraygel och Emulgel har ett jämförbart systemiskt upptag, men att en slutsats om ekvivalens – och om klinisk relevans av det systemiska upptaget – inte kan dras. Siffermässigt är exponeringen av Spraygel lägre än den av Emulgel, och dess påverkan på effekten kan inte exakt fastställas. Den systemiska exponeringen är dock så låg att den biverkningsprofil som ses med orala eller andra systemiskt tillförda NSAID-medel inte är problematisk.

Klinisk effekt

Sökanden inkluderade en granskning av Predel 2013-studien [tidigare förhandspublicering känd som studie 9702SUV] om Spraygels effekt vid akut vristskada. Den definierade primära effektmåtsresponserna, uttryckt som minst 50 procents minskad svullnad under 10 dagars behandling

för det "fullständiga analyssetet" (FAS), uppnåddes hos 87/97 patienter som behandlades med diklofenak spraygel (89,7 procent) jämfört med 74/94 som behandlades med placebo (78,7 procent); $p = 0,0292$ (enkelsidigt) och $p = 0,0467$ (dubbelsidigt). Studien var utformad och underbyggd för att visa på överlägsenhet med en signifikant nivå på 5 procent ensidigt, men det nuvarande kravet är en signifikansnivå på 2,5 procent ensidigt, vilket studien inte kunde uppnå.

En effekt sågs på det kritiska sekundära effektmåttet av spontan smärta på visuell analog skala (VAS). Skillnaden i VAS-skalans medianvärde var 8 mm på dag 3–4 och 4,6 mm på dag 7–8. Särskilt vad gäller effektmåttet av störst intresse, dvs. smärta. Denna studie kan dock inte anses ge bekräftande belägg för effekten av Spraygel eftersom det primära effektmåttet inte har validerats och den statistiska analysen inte uppfyller de rättsliga kraven. Studien kan dock anses understödja effekt för att sluta sig till att Spraygel har en gynnsam aktivitet inom ramen för denna bibliografiska ansökan.

Sökanden har även granskat den tillgängliga publicerade litteraturen om kliniska prövningar om topisk diklofenak, i vilken ingår en studie om Emulgels effekter på ledsmärta (Predel 2012), en studie om DHEP (Diclofenac hydroxietylpyrrolidin-plåster), heparinplåster eller placeboplåster (Constantino C et al. 2011) och en okontrollerad studie om DHEP-gel. Alla dessa studier ger belägg för att de godkända topiska diklofenakberedningarna har måttlig effekt, av vilka den mest robusta är Predel-studien från 2012 med Emulgel. Vidare är Emulgels systemiska och topiska exponeringsuppgifter tillgängliga för jämförelse med Spraygel, varför innehavaren av godkännande för försäljning kopplade Emulgels effekt till Spraygel utifrån en jämförelse mellan studier av effektmåtten, som dock störs av skillnader i studiemetoder och -populationer. Samtidigt som det konstateras att Emulgels effekt inte kan direkt hänföras till Diclofenac natriumspraygel 4 procent, är det ändå rimligt att anta att Diclofenac natriumspraygel 4 procent har en gynnsam effekt baserat på den understödjande Predel 2013-studien, farmakokinetiska jämförelser och jämförelser mellan studier i ett liknande intervall som setts för andra topiska diklofenakprodukter.

Klinisk säkerhet

CHMP enades om att topiska NSAID-medel, bland annat Diclofenac natriumspraygel 4 procent, uppvisar ett styrkt säkerhetsresultat under mer än 10 år, något som stöds av deras låga systemiska biotillgänglighet jämfört med t.ex. orala läkemedelsformer. Deras användning och ersättning för orala och andra systemiskt administrerade NSAID-medel ger ett särskilt stort bidrag till patientens välbefinnande med tanke på de tillgängliga säkerhetsuppgifterna, som stödjer en klart lägre risk för potentiellt allvarliga biverkningar jämfört med systemiskt administrerade produkter som innehåller diklofenak.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Sammanfattningsvis ger de sammantagna vetenskapliga beläggen stöd för att Diclofenac natriumspraygel 4 procent har en godtagbar säkerhets- och effektpåverkan. Därför enades CHMP med majoritet om att nytta-riskförhållandet för Diclofenac natriumspraygel 4 procent är gynnsamt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén beaktade de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan. Kommittén gick

igenom de tillgängliga uppgifter som lämnats in till stöd för Diclofenac natriumspraygel 4 procent kutan spray, lösning och associerade namn, som innefattade en jämförelse av kvalitetsaspekter i förhållande till godkända topiska diklofenakprodukter, samt litteratur över farmakokinetiska uppgifter (lokala och systemiska) liksom effekt- och säkerhetsdata.

- Kommittén fann att de inlämnade sammantagna uppgifterna styrkte det applicerade läkemedlets effekt liksom kopplingen till litteraturen, särskilt till befintliga data om topiska beredningar av diklofenak, däribland Voltarol Emulgel-beredningar.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Diclofenac natriumspraygel 4 procent kutan spray, lösning och associerade namn är gynnsamt och förordar därför godkännande för försäljning av de läkemedel som anges i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.