

Anexo I

Lista de medicamentos e apresentações

Estado-membro UE /EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica⁴	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Estónia	Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany		DicloFlex, 40mg/g, nahasprei, lahus	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Alemanha		Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany	Spraymik 40 mg/g Spray zur Anwendung auf der Haut, Lösung	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Hungria	Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany		Doloflex 4% külsőleges oldatos spray	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Irlanda	Astellas Pharma Co. Ltd 5 Waterside, Citywest Business Campus, Naas Road Dublin 24 Ireland		Difene 4% Spray Gel	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %

Estado-membro UE /EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Requerente	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica⁴	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Itália		Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany	Diclofenac Giuliani	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Letónia	Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany		DicloFlex 4 % uz ādas izsmidzināms aerosols, šķīdums	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Eslovénia	Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany		DicloFlex 40 mg/g dermalno pršilo, raztopina	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Espanha		Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany	Spraymik 4 %	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %
Reino Unido	Mika Pharma GmbH Auestraße 39 67346 Speyer Germany		Diclofenac Sodium Spray Gel 4% cutaneous spray, solution	40 mg/g	Solução para pulverização cutânea	Uso cutâneo	4 %

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O pedido original apresentado em 2000, nos termos do artigo 4, n.º 8, alínea a), subalínea ii), da Diretiva 65/65/CEE - documentação bibliográfica relativa a uma nova forma farmacêutica e dosagem, foi apoiado na literatura publicada sobre a eficácia do diclofenac tópico, bem como em dados de farmacocinética e um estudo clínico (9702 SUV) da formulação para pulverização cutânea de 4 % proposta.

A MIKA Pharma GmbH solicitou que a Autorização de Introdução no Mercado para Diclofenac Sodium Spray Gel 4% concedida pelo Reino Unido em 2001, e subsequentemente pela Áustria, Eslovénia, Estónia, Hungria, Irlanda, Letónia e Lituânia fosse igualmente reconhecida na Alemanha, Espanha e Itália no âmbito de uma «segunda vaga» do procedimento de reconhecimento mútuo (PRM).

O pedido objeto do presente procedimento de consulta diz respeito, por conseguinte, a um procedimento de reconhecimento mútuo de uso repetido (UK-H-0563-001-E-002) para diclofenac sódico 4 % solução para pulverização cutânea (PL 18017/0006) com o Reino Unido como EMR e que envolve a Alemanha, a Espanha e a Itália como Estados-Membros envolvidos.

O dia 60 do procedimento no âmbito do CMDh foi o dia 29 de março de 2018 e, uma vez que dois Estados-Membros levantaram preocupações relativamente a um potencial risco grave para a saúde pública (PSRPH) relacionado com a falta de eficácia do medicamento específico Spray Gel 4 % e a ligação inadequada à literatura, em especial com outras formulações de diclofenac tópico (incluindo Voltarol Emulgel), para as quais se reconheceu que existiam evidências adequadas de eficácia e segurança, o Estado-Membro de referência (Reino Unido) desencadeou, em 5 de abril de 2018, um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, solicitando ao CHMP que avaliasse o impacto das objeções levantadas quanto a um potencial risco grave para a saúde pública.

A documentação apresentada pelo requerente no âmbito do procedimento de consulta inclui dados da literatura e discussões sobre aspetos de qualidade, farmacologia clínica, eficácia clínica e segurança clínica.

Qualidade

A comparação qualitativa baseia-se na composição, no grau de ionização e na solubilidade completa da substância ativa. Embora a dosagem da pulverização cutânea proposta seja de 4 %, em comparação com 1 % ou 2 % de Emulgel, esta diferença da pulverização cutânea foi concebida para administrar aos tecidos locais uma quantidade de diclofenac semelhante à de Emulgel.

Farmacologia clínica

Os dados de farmacocinética (FC) plasmática e tecidual de Spray Gel em voluntários saudáveis e em doentes com inflamação aguda são comparados com os dados de Voltaren Sodium Gel e de Voltaren Emulgel. A maioria dos dados são comparações entre estudos que utilizam doses e métodos diferentes, pelo que não é possível retirar conclusões robustas dos mesmos. No entanto, é consistentemente observado em todos os estudos a notificação de níveis mensuráveis de diclofenac após a aplicação de Spray Gel, tanto na exposição sistémica como na exposição tópica (tecido subcutâneo e tecido muscular) no local de ação. Os únicos dados comparativos intra-estudo disponíveis são os do estudo de Martin et al. 1997, que indicaram uma absorção sistémica comparável entre Spray Gel e Emulgel, não sendo, no entanto, possível tirar uma conclusão sobre a equivalência e a relevância clínica da absorção sistémica. Em termos numéricos, a exposição de Spray Gel é inferior à de Emulgel e não é possível determinar com precisão o seu impacto na eficácia. No entanto, a exposição sistémica é suficientemente baixa para que o perfil de acontecimentos adversos observados com AINE orais ou outros AINE sistémicos não seja problemático.

Eficácia clínica

O requerente incluiu uma revisão do estudo de Predel de 2013 [designado, antes da publicação, Estudo 9702SUV] sobre a eficácia de Spray Gel na lesão aguda do tornozelo. A resposta do endpoint primário definido, expressa como uma diminuição do edema de, pelo menos, 50% durante 10 dias de tratamento para a «Análise da Série Completa» (FAS), foi alcançada em 87/97 doentes tratados com diclofenac Spray Gel (89,7 %), em comparação com 74/94 doentes que receberam o placebo (78,7 %); $p = 0,0292$ (unicaudal) e $p = \text{edema } 0,0467$ (bicaudal). O estudo foi concebido e potenciado para demonstrar superioridade com um nível significativo de 5 % unilateral, mas a exigência atual é um nível significativo de 2,5 % unilateral, que não foi obtido no estudo.

Observou-se um efeito no endpoint secundário crítico da escala visual analógica (EVA) de dor espontânea. A diferença na pontuação mediana na EVA foi de 8 mm nos dias 3-4 e de 4,6 mm nos dias 7-8, em especial, no endpoint de principal interesse, que é a dor. No entanto, não se pode considerar que este estudo forneça evidências confirmativas da eficácia de Spray Gel, uma vez que o endpoint primário não foi validado e a análise estatística não cumpre os requisitos regulamentares. Contudo, o estudo pode ser considerado um suporte à eficácia para inferir que Spray Gel tem uma atividade benéfica no contexto do presente pedido com base em documentação bibliográfica.

O requerente reviu igualmente a literatura publicada disponível de ensaios clínicos sobre diclofenac tópico, que inclui um estudo sobre os efeitos de Emulgel na dor articular (Predel 2012), um estudo sobre DHEP (emplastro de diclofenac hidroxietilpirrolidina), emplastro de heparina ou emplastro de placebo (Constantino C et al. 2011) e um estudo não controlado sobre o gel de DHEP. Todos estes estudos evidenciam uma eficácia modesta das formulações autorizadas de diclofenac tópico, sendo o estudo mais robusto o estudo de Predel de 2012 com Emulgel. Além disso, uma vez que os dados da exposição sistémica e tópica de Emulgel estão disponíveis para comparação com Spray Gel, o titular da Autorização de Introdução no Mercado estabeleceu uma ligação entre a eficácia de Emulgel e de Spray Gel com base numa comparação cruzada dos endpoints de eficácia, que apresentam, contudo, fatores de confundimento devido às diferenças nos métodos e nas populações dos estudos. No entanto, embora se reconheça que a eficácia de Emulgel não possa ser diretamente atribuída a Diclofenac Sodium Spray Gel, é também razoável inferir que o medicamento tem um efeito benéfico com base no estudo de suporte de Predel de 2013, em comparações farmacocinéticas e em comparações entre estudos num intervalo semelhante ao observado para outros medicamentos que contêm diclofenac tópico.

Segurança clínica

O CHMP concordou que os AINE tópicos, incluindo Diclofenac Sodium Spray Gel, têm um historial de segurança comprovado ao longo de muito mais de 10 anos, o que é apoiado pela sua baixa biodisponibilidade sistémica, em comparação, por exemplo, com as formas farmacêuticas orais. Em particular, o seu uso em geral o seu uso para substituir AINE por via oral ou outras vias sistémicas contribuem significativamente para o bem-estar dos doentes à luz dos dados de segurança disponíveis, que corroboram um risco marcadamente mais baixo de acontecimentos adversos potencialmente graves, em comparação com os medicamentos que contêm diclofenac administrados por via sistémica.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Resumindo, consideradas no seu conjunto, as evidências científicas permitem concluir que Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % possui um perfil de segurança e eficácia aceitável. Por conseguinte, o CHMP concordou, por maioria, que a relação benefício-risco de Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % é favorável.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados apresentados pelo requerente em relação às objeções levantadas com base num potencial risco grave para a saúde pública. O Comité considerou os dados disponíveis apresentados em apoio à utilização de Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % solução para pulverização cutânea e nomes associados, que incluem uma comparação dos aspetos de qualidade em relação aos medicamentos autorizados que contêm diclofenac tópico, a literatura sobre a farmacocinética (local e sistémica), bem como dados de eficácia e segurança.
- O Comité entendeu que a totalidade dos dados apresentados justificava a eficácia do medicamento objeto do pedido, bem como a ligação com a literatura, em especial os dados existentes sobre as formulações de diclofenac tópico, incluindo as formulações de Voltarol Emulgel.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Diclofenac Sodium Spray Gel 4 % solução para pulverização cutânea e nomes associados é favorável e recomenda, por conseguinte, a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se conforme a versão final obtida durante o procedimento no âmbito do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.

Anexo III

Informação do produto

Nota:

A presente informação do produto resulta do procedimento de consulta ao qual esta decisão do Comité se refere.

A informação do produto pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes do Estado-Membro, em articulação com o Estado-Membro de referência, conforme adequado, em conformidade com os procedimentos previstos no capítulo 4 do título III da Diretiva 2001/83/CE.

Informação do produto

A informação do produto válida é a versão final alcançada durante o procedimento do Grupo de Coordenação.