

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Antragsteller Geiser Pharma S.L. reichte einen Antrag im Rahmen eines dezentralisierten Verfahrens für Flurbiprofen Geiser 8,75 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung und zugehörige Bezeichnungen ein (ES/H/0552/001/DC). Der Antrag wurde gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG eingereicht. Referenzarzneimittel war Strefen Direct 8,75 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle (UK/H/5072/001). Der Antrag für Strefen Direct 8,75 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle wurde gemäß Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG gestellt.

Die vorgeschlagene Indikation lautete „Schmerzlinderung bei leichten bis mittelstarken Symptomen akuter Halsschmerzen“.

Das Originalpräparat ist Strepflam 8,75 Lutschtabletten von Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, das seit Juni 2001 registriert ist.

Flurbiprofen gehört zur Arzneimittelklasse der nicht-steroidalen entzündungshemmenden Mittel (NSAID), die analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Eigenschaften haben. Das Arzneimittel hemmt die Synthese der Prostaglandine durch eine gemischte Inhibition der Enzyme COX-1/COX-2 mit einer gewissen Selektivität gegenüber COX-1.

Gemäß der Leitlinie für Äquivalenzstudien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz für lokal angewendete, im Magen-Darm-Trakt lokal wirkende Arzneimittel (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) werden präklinische und klinische Prüfungen als notwendig erachtet, um eine Brücke zwischen dem Prüfpräparat und dem Referenzarzneimittel zu schaffen, falls die Definition „Generikum“ nicht zutrifft.

Unterschiede in Bezug auf das Referenzarzneimittel sind im Rahmen eines Hybrid-Antrags möglich, sofern diese Unterschiede die therapeutische Äquivalenz zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Prüfpräparat nicht beeinträchtigen.

Für diesen Antrag hat der Antragsteller zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz *In-vitro*-Studien eingereicht. Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt. Stattdessen wurde ein Biowaiver beantragt.

Auf der Grundlage der *In-vitro*-Tests wurde die Äquivalenz zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Prüfpräparat in Bezug auf die folgenden Qualitätsmerkmale nachgewiesen: die Menge des Wirkstoffs pro Dosis, die Partikelgröße, die Sprühwolkengeometrie und das Sprühmuster. Allerdings bestehen einige quantitative und qualitative Unterschiede zwischen den Arzneimitteln in Bezug auf:

- i) die Konzentration: 17,16 mg/ml im Prüfpräparat im Vergleich zu 16,20 mg/ml im Referenzarzneimittel.
- ii) die Menge der Cyclodextrine: die Menge der Cyclodextrine ist im Prüfpräparat geringer als im Referenzarzneimittel.
- iii) die Aromen: im Prüfpräparat wird ein Aroma (Kirsche) verwendet, statt den zwei Aromen im Referenzarzneimittel (Kirsche und Minze).

Während des dezentralisierten Verfahrens (*decentralised procedure*, DCP) und des Verfahrens der CMDh war der Referenzmitgliedstaat (ES) der Auffassung, dass die oben erwähnten Unterschiede geringfügig seien und keine klinischen Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparats haben würden. Andererseits wurde die Ausnahmegenehmigung bezüglich der Pflicht zu klinischen Studien zur Unterstützung der äquivalenten Wirksamkeit und Sicherheit von einem der betroffenen Mitgliedstaaten (NL) infrage gestellt, da der Unterschied bei der Konzentration des Wirkstoffs, der qualitative Unterschied bei den Aromen und der quantitative Unterschied bei den

Cyclodextrinen seiner Ansicht nach potenziell Auswirkungen auf die Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels haben könnten.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle ist ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Mittel (NSAID) mit analgetischen, antipyretischen und antiinflammatorischen Eigenschaften. Das Arzneimittel hemmt die Synthese der Prostaglandine durch eine gemischte Inhibition der Enzyme COX-1/COX-2 mit einer gewissen Selektivität gegenüber COX-1. Die vorgeschlagene Indikation ist die kurzfristige symptomatische Linderung bei Halsschmerzen.

Es wurde beanstandet, dass die therapeutische Äquivalenz allein auf Grundlage der *In-vitro*-Daten nachgewiesen wurde. Der Antragsteller beantragte eine Ausnahmegenehmigung von der Notwendigkeit der Durchführung klinischer Studien.

Das Prüfpräparat weist gewisse quantitative und qualitative Unterschiede zum Referenzarzneimittel auf. Dazu zählen:

- i) unterschiedliche Konzentration: 17,16 mg/ml im Prüfpräparat im Vergleich zu 16,20 mg/ml im Referenzarzneimittel (0,096 % Unterschied beim Inhalt des Wirkstoffs in Gewicht/Volumen);
- ii) niedrigere Menge an Cyclodextrinen;
- iii) ein Aroma weniger: im Prüfpräparat wird ein Aroma (Kirsche) verwendet, statt den zwei Aromen im Referenzarzneimittel (Kirsche und Minze).

Die vorliegende Befassung beruht auf der Begründung, dass die Ausnahmegenehmigung bezüglich der Pflicht zu klinischen Studien nicht in Übereinstimmung mit der „Leitlinie für Äquivalenzstudien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz für lokal angewendete, im Magen-Darm-Trakt lokal wirkende Arzneimittel“ (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) steht und die Unterschiede die klinische Leistung des Prüfpräparats beeinflussen können.

Die Ergebnisse von *In-vitro*-Tests, die vom Antragsteller durchgeführt wurden, zeigen eine Äquivalenz bei den ausschlaggebenden qualitativen Merkmalen, die getestet wurden (Inhalt einer einmaligen Betätigung, Verteilung der Tröpfchengröße, kleine Arzneimittelpartikel, Sprühmuster, Sprühwolkengeometrie und Vorpumpen), was darauf hinweist, dass die quantitativen und qualitativen Unterschiede zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Prüfpräparat die Ablagerung des Sprays am Wirkort (Mundhöhle) nicht beeinflussen.

Darüber hinaus wurde betont, dass für das Originalpräparat eine Bioäquivalenz zwischen dem Spray zur Anwendung in der Mundhöhle (Strefen Direct 8,75 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle) und Lutschtabletten (Strepflam 8,75 mg Lutschtabletten) nachgewiesen worden war, für die bedeutendere Formulierungsunterschiede bestehen. Darüber hinaus unterstreicht die veröffentlichte Evidenz, dass für vollständig unterschiedliche Formulierungen von Flurbiprofen (z. B. Lutschtabletten, Granulat und Spray) zur Anwendung in der Mundhöhle eine Bioäquivalenz nachgewiesen wurde. Wenn eine Bioäquivalenz zwischen so verschiedenen Formulierungen festgestellt wurde, werden die geringfügigen Unterschiede im vorliegenden Fall keine Auswirkungen auf das pharmakokinetische und klinische Profil des Prüfpräparats haben. Diese Begründung wurde vom CHMP akzeptiert.

In Bezug auf die unterschiedlichen Konzentrationen (17,16 mg/ml vs. 16,20 mg/ml) wurde festgestellt, dass die verabreichte Dosis aufgrund der unterschiedlichen Sprühvolumen (0,17 ml vs. 0,18 ml) letztendlich gleich ist. Es ist zu erwarten, dass dieser geringfügige Unterschied bei der Konzentration (5,93 %) durch den Speichel im Mund noch weiter reduziert wird. Noch dazu ist Flurbiprofen ein hoch permeables und passiv resorbiertes Arzneimittel, bei dem die Permeabilität durch einen Unterschied

bei der Konzentration nicht verändert wird. Daher wird der Unterschied bei der Konzentration als unbedeutend und klinisch irrelevant erachtet, wenn man berücksichtigt, dass letztendlich die gleiche Dosis lokal verabreicht wird.

Der CHMP ist auch der Auffassung, dass die unterschiedliche Menge an Cyclodextrinen kein Grund für Bedenken ist. Erstens ist die geringere Menge an Cyclodextrinen vom Gesichtspunkt der Sicherheit her zu bevorzugen. Zweitens ist Flurbiprofen mäßig an Cyclodextrine gebunden und die Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt, sobald er in Kontakt mit der Mundschleimhaut kommt. Daten aus der Literatur (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) zeigen, dass unterschiedliche Formulierungen von Flurbiprofen (Spray und Lutschtabletten) vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile aufweisen, obwohl Lutschtabletten keine Cyclodextrine enthalten und ebenfalls berücksichtigt wurden.

Das Fehlen eines der Aromen aus der Formulierung wurde als ein Faktor diskutiert, der potenziell die Speichelsekretion beeinflussen könnte, was zu einem ungleichen Beitrag zur lokalen Wirkung führt. Der CHMP ist der Auffassung, dass das Fehlen des Minze-Aromas in diesem spezifischen Fall als klinisch irrelevant erachtet werden kann. Die Speichelsekretion spielt keine relevante Rolle für die *In-vivo*-Leistung des Mundsprays, da der Großteil des Inhalts des Sprays infolge des Würgereflexes aufgrund des Auftreffens des Sprays im Rachen geschluckt wird, ohne dass ausreichend Zeit besteht, von der Speichelsekretion beeinflusst zu werden. Im hypothetischen Fall eines Unterschieds bei der Menge des gebildeten Speichels würde dies die resorbierte Menge des Wirkstoffs also nicht beeinflussen.

Die Beurteilung wurde unter Berücksichtigung dessen durchgeführt, dass dies ein Hybrid-Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG war. Unterschiede in Bezug auf das Referenzarzneimittel sind möglich, sofern nachgewiesen wurde, dass diese Unterschiede die therapeutische Äquivalenz zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Prüfpräparat nicht beeinträchtigen. Der CHMP war der Auffassung, dass die festgestellten Unterschiede zwischen dem Referenzarzneimittel und dem Prüfpräparat geringfügig sind und der Antragsteller hinreichend nachgewiesen hat, warum diese Unterschiede keine Auswirkungen auf die lokale Wirksamkeit, die Sicherheit oder die systemische Resorption des Arzneimittels haben.

Unter Anerkennung, dass die Abweichungen von der „Leitlinie für Äquivalenzstudien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz für lokal angewendete, im Magen-Darm-Trakt lokal wirkende Arzneimittel“ (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) akzeptiert werden können, wenn sie angemessen begründet werden, und nach Überprüfung aller eingereichten Daten und Antworten des Antragstellers gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass die Ausnahmegenehmigung bezüglich der Pflicht zu klinischen Prüfungen zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz angemessen begründet wurde.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels des Antrags wird als positiv erachtet.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Gesamtheit der vom Antragsteller vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles Risiko für die öffentliche Gesundheit sowie die vom CHMP gestellten Fragen.
- Der Ausschuss berücksichtigte den Beurteilungsbericht des (Mit-)Berichterstatters.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die vorgelegten *In-vitro*-Studien und bibliografischen Daten die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels ausreichend belegen.

Der Ausschuss war daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Flurbiprofen Geiser 8,75 mg Spray zur Anwendung in der Mundhöhle, Lösung und zugehörige Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III des Gutachtens des CHMP aufgeführt ist.