

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Žadatel, společnost Geiser Pharma S.L., předložil v rámci decentralizovaného postupu registrace žádost o registraci orálního spreje Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, roztoku a souvisejících názvů (ES/H/0552/001/DC). Žádost byla podána v souladu s čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES. Referenčním léčivým přípravkem byl orální sprej Strefen Direct 8,75 mg (UK/H/5072/001). Žádost o registraci orálního spreje Strefen Direct 8,75 mg byla podána v souladu s čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83/ES.

Navrhovaná indikace zní „úleva od obtíží při mírných až středně závažných příznacích akutní bolesti v krku“.

Originálním léčivým přípravkem jsou pastilky Strepflam 8.75 od společnosti Crookes Healthcare / Reckitt Benckiser Healthcare, které jsou registrovány od června 2001.

Flurbiprofen patří do třídy nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (NSAID), které mají analgetické, antipyretické a protizánětlivé vlastnosti. Léčivý přípravek inhibuje syntézu prostaglandinů pomocí smíšené inhibice enzymů COX-1/COX-2, přičemž ve vztahu k enzymu COX-1 vykazuje jistou selektivitu.

Podle pokynu ke studiím ekvivalence pro prokázání terapeutické ekvivalence u lokálně aplikovaných a lokálně působících přípravků v gastrointestinálním traktu (Guideline on the equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract, CPMP/EWP/239/95 Rev. 1) jsou předklinická a klinická hodnocení pokládána za nezbytná k provedení překlenovací studie pro referenční léčivý přípravek v případě, že není splněna definice generického léčivého přípravku.

Rozdíly vůči referenčnímu léčivému přípravku jsou v kontextu hybridní žádosti přípustné, pokud nemají vliv na terapeutickou ekvivalenci mezi referenčním a testovaným přípravkem.

V případě této žádosti předložil žadatel za účelem prokázání terapeutické ekvivalence studie *in vitro*. Nebyly provedeny žádné klinické studie, místo toho žadatel podal žádost o výjimku z této povinnosti (tzv. biowaiver).

Na základě testů *in vitro* byla prokázána ekvivalence mezi referenčním a testovaným přípravkem z hlediska těchto kvalitativních charakteristik: množství účinné látky v každé dávce, velikost částic, geometrie aerosolového obláčku a vzorec rozstříku. Mezi oběma přípravky však existují některé kvantitativní a kvalitativní rozdíly, které se týkají:

i) koncentrace: 17,16 mg/ml u testovaného léčivého přípravku oproti 16,20 mg/ml u referenčního léčivého přípravku;

ii) množství cyklodextrinů: množství cyklodextrinů je u testovaného přípravku nižší než u referenčního léčivého přípravku;

iii) příchutě: u testovaného přípravku je k dispozici jedna příchutě (třešeň), zatímco referenční léčivý přípravek má příchutě dvě (třešeň a máta).

Během decentralizovaného postupu registrace a postupu koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) došel referenční členský stát (Španělsko) k závěru, že výše zmíněné rozdíly jsou nevýznamné a nemají klinický dopad na účinnost a bezpečnost testovaného přípravku. Naproti tomu žádost o výjimku ohledně klinických studií podporujících ekvivalentní účinnost a bezpečnost byla jedním z dotčených členských států (Nizozemsko) zpochybněna, protože rozdíl v koncentraci účinné látky, kvalitativní rozdíl ohledně příchutí a

kvantitativní rozdíl v množství cyklodextrinů by podle jeho názoru mohly potenciálně ovlivnit účinnost a bezpečnost léčivého přípravku.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Orální sprej Flurbiprofen Geiser 8,75 mg je nesteroidní protizánětlivý (NSAID) přípravek s analgetickými, antipyretickými a protizánětlivými vlastnostmi. Léčivý přípravek inhibuje syntézu prostaglandinů pomocí smíšené inhibice enzymů COX-1/COX-2, přičemž ve vztahu k enzymu COX-1 vykazuje jistou selektivitu. Navrhovaná indikace zní „krátkodobá symptomatická úleva od bolesti v krku“.

Terapeutická ekvivalence byla dle žadatele doložena pouze na základě *in vitro* údajů. Žadatel podal žádost o výjimku z povinnosti provést klinické studie.

Testovaný přípravek vykazuje oproti referenčnímu přípravku některé kvantitativní a kvalitativní rozdíly, konkrétně:

- i) odlišnou koncentraci: 17,16 mg/ml u testovaného léčivého přípravku oproti 16,20 mg/ml u referenčního léčivého přípravku (0,096% rozdíl v obsahu léčivé látky v poměru hmotnost/objem);
- ii) nižší množství cyklodextrinů;
- iii) o jednu příchut méně: u testovaného přípravku je k dispozici jedna příchut (třešeň), zatímco referenční léčivý přípravek má příchutě dvě (třešeň a máta).

K předložení věci k přezkoumání došlo proto, že žádost o výjimku z povinnosti provést klinické studie není v souladu s pokynem ke studiím ekvivalence pro prokázání terapeutické ekvivalence u lokálně aplikovaných a lokálně působících přípravků v gastrointestinálním traktu (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1) a že rozdíly mohou mít vliv na výsledek klinické funkce testovaného přípravku.

Výsledky *in vitro* testů provedených žadatelem ukázaly ekvivalenci v kritických kvalitativních attributech, které byly testovány (obsah jednoho rozstříknutí, rozptyl velikosti kapek, malé částice léčivého přípravku, vzorec rozstříknutí, geometrie aerosolového obláčku a nastříkávání), což naznačuje, že kvantitativní a kvalitativní rozdíly mezi referenčním a testovaným léčivým přípravkem nemají vliv na nanášení spreje v místě působení (dutině ústní).

Navíc bylo zdůrazněno, že originální léčivý přípravek prokázal bioekvivalenci mezi orálním sprejem (Strefen Direct 8,75 mg) a pastilkami (Strepflam 8,75 mg), u nichž existují významnější rozdíly ve formulaci. Kromě toho ze zveřejněných důkazy jasně vyplývá, že u zcela odlišných formulací flurbiprofenu (např. pastilky, granule a sprej) aplikovaných v dutině ústní byla prokázána bioekvivalence. Byla-li potvrzena bioekvivalence mezi tak odlišnými formulacemi, nebudou nepodstatné rozdíly v tomto případě mít vliv na farmakokinetický a klinický profil testovaného přípravku. Toto odůvodnění bylo Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přijato.

Pokud jde o rozdílnou koncentraci (17,16 mg/ml oproti 16,20 mg/ml), bylo poznamenáno, že vzhledem k různým objemům rozstříku (0,17 oproti 0,18 ml) je podaná dávka nakonec totožná. Tento nepodstatný rozdíl v koncentraci (5,93 %) by se měl být ještě dále snížit působením slin dostupných v ústech. Navíc je flurbiprofen vysoce permeabilní a pasivně absorbovaný léčivý přípravek, jehož permeabilita se rozdílné koncentraci nemění. Proto je rozdíl v koncentraci s přihlédnutím k tomu, že nakonec je lokálně podávána totožná dávka, pokládán za nedůležitý a klinicky nepodstatný.

Výbor CHMP se také domnívá, že není třeba mít obavy z rozdílného množství cyklodextrinů. Zprv je nižší množství cyklodextrinů vhodné z hlediska bezpečnosti. Zadruhé je flurbiprofen na cyklodextriny vázán pouze středně a k uvolnění účinné látky dochází okamžitě po styku se sliznicí dutiny ústní.

V úvahu byly vzaty rovněž údaje z literatury (Radkova a kol., 2017, Imai a kol., 1988) prokazují, že odlišné formulace flurbiprofenu (sprej a pastilky) vykazaly srovnatelné profily z hlediska účinnosti a bezpečnosti navzdory nedostatku cyklodextrinů u pastilek.

Odstranění jedné z příchutí u přípravku bylo diskutováno jako faktor, který by potenciálně mohl ovlivnit sekreci slin, což by mělo za následek nerovnoměrný lokální účinek přípravku. Výbor CHMP je toho názoru, že odstranění mátové příchutě lze v tomto konkrétním případě pokládat za klinicky nepodstatné. Sekrece slin nehraje ve výsledcích *in vivo* testů ústního spreje významnou úlohu, protože většina obsahu spreje je spolknuta v důsledku dávivého reflexu způsobeného dopadem spreje do hrdla. Není zde tedy časově možné ovlivnit účinek spreje sekrecí slin. V hypotetickém scénáři ohledně rozdílu v produkovaném množství slin by tak tento faktor neovlivnil absorbované množství účinné látky.

Posouzení bylo provedeno při vědomí toho, že jde o hybridní žádost podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES. Rozdíly vůči referenčnímu léčivému přípravku jsou přípustné, pokud je prokázáno, že nemají vliv na terapeutickou ekvivalenci mezi referenčním a testovaným přípravkem. Výbor CHMP konstatoval, že zaznamenané rozdíly mezi referenčním a testovaným přípravkem jsou nepodstatné a že žadatel dostatečně prokázal, proč tyto rozdíly neovlivňují lokální účinnost, bezpečnost či systémovou absorpci přípravku.

Při vědomí toho, že odchylky od pokynu ke studiím ekvivalence pro prokázání terapeutické ekvivalence u lokálně aplikovaných a lokálně působících přípravků v gastrointestinálním traktu (CPMP/EWP/239/95 Rev. 1) mohou být přijaty, pokud jsou náležitě odůvodněny, a při přezkoumání všech předložených údajů a odpovědí poskytnutých žadatelem, došel výbor CHMP k závěru, že žádost o výjimku z povinnosti provést klinická hodnocení byla náležitě odůvodněna.

Poměr přínosů a rizik léčivého přípravku, jehož registrace se žádost týká, je pokládán za příznivý.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil veškeré údaje předložené žadatelem v souvislosti se vznesenými námitkami týkajícími se potenciálního závažného rizika pro veřejné zdraví a s otázkami ze strany výboru CHMP,
- výbor posoudil hodnotící zprávu (spolu)zpravodaje,
- výbor byl toho názoru, že předložené studie *in-vitro* a údaje z literatury dostatečně prokazují bezpečnost a účinnost léčivého přípravku,

se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik orálního spreje Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, roztoku a souvisejících názvů je příznivý, a tudíž doporučuje udělit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I stanoviska výboru CHMP. Informace o přípravku jsou nadále v souladu s konečnou verzí odsouhlasenou v průběhu postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III stanoviska výboru CHMP.