

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Ansøgeren, Geiser Pharma S.L., har indsendt en ansøgning under den decentrale procedure for Flurbiprofen Geiser 8,75 mg mundhulespray, opløsning, og relaterede navne (ES/H/0552/001/DC). Ansøgningen blev indsendt i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF. Referencelægemidlet var Strefen Direct 8,75 mg mundhulespray (UK/H/5072/001). Ansøgningen for Strefen Direct 8,75 mg mundhulespray blev indsendt i henhold til artikel 8, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

Den anførte indikation er "smertelindring ved lette til moderate symptomer på akut ondt i halsen".

Originalpræparatet er Strepflam 8,75 sugetabletter fra Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, der har været godkendt siden juni 2001.

Flurbiprofen tilhører klassen af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er), der har smertestillende, febernedsættende og antiinflammatoriske egenskaber. Lægemidlet hæmmer syntesen af prostaglandiner ved blandet hæmning af enzymerne COX-1/COX-2 med en vis selektivitet over for COX-1.

Ifølge retningslinjerne for ækvivalensstudier til påvisning af terapeutisk ækvivalens for lokalt anvendte og lokalt virkende lægemidler i mave-tarm-kanalen ("Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract", CPMP/EWP/239/95 Rev.1) vurderes det nødvendigt at gennemføre ikke-kliniske og kliniske studier for at sikre, at testproduktet svarer til referencelægemidlet, hvis definitionen på et generisk lægemiddel ikke er opfyldt.

Forskelle i forhold til referencelægemidlet er mulige i forbindelse med en hybridansøgning, så længe forskellene ikke har betydning for den terapeutiske ækvivalens mellem referencelægemidlet og testproduktet.

I forbindelse med denne ansøgning har ansøgeren fremlagt *in vitro*-studier for at påvise terapeutisk ækvivalens. Der er ikke fremlagt kliniske studier, idet ansøgeren i stedet har anmodet om en biowaiver (afkald på biotilgængelighedsundersøgelse).

Ved brug af *in vitro*-test er der påvist ækvivalens mellem referencelægemidlet og testproduktet, hvad angår følgende kvalitetsegenskaber: mængde aktivt stof i hver dosis, partikelstørrelse, plume-geometri og spraymønster. Der er dog nogle kvantitative og kvalitative forskelle på produkterne med hensyn til:

- i) koncentrationen: 17,16 mg/ml i referencelægemidlet vs. 16,20 mg/ml i testproduktet
- ii) mængden af cyclodextriner: Mængden af cyclodextriner er lavere i testproduktet end i referencelægemidlet
- iii) smagsvarianterne: I testproduktet er der anvendt én smagsvariant (kirsebær) i stedet for to som i referencelægemidlet (kirsebær og mynte)

Under den decentrale procedure og CMDh-proceduren har referencemedlemsstaten (Spanien) vurderet, at ovennævnte forskelle var mindre væsentlige og uden klinisk betydning, hvad angår testproduktets virkning og sikkerhed. På den anden side har en berørt medlemsstat (Nederlandene) sat spørgsmålstegn ved dispensationen fra at skulle udføre kliniske studier til påvisning af ækvivalent virkning og sikkerhed på grund af forskellen mht. det aktive stofs koncentration, den kvalitative forskel mht. smagsvarianter og den kvantitative forskel mht. cyclodextriner, som efter deres mening potentielt kan have betydning for lægemidlets virkning og sikkerhed.

## Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg mundhulespray er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med smertestillende, febernedsettende og antiinflammatoriske egenskaber. Lægemidlet hæmmer syntesen af prostaglandiner ved blandet hæmning af enzymerne COX-1/COX-2 med en vis selektivitet over for COX-1. Den anførte indikation er kortsigtet symptomlindring ved ondt i halsen.

Den terapeutiske ækvivalens hævdes at være påvist på baggrund af *in vitro*-data alene. Ansøgeren har anmodet om dispensation fra at skulle gennemføre kliniske studier.

Der er nogle kvantitative og kvalitative forskelle mellem testproduktet og referencelægemidlet, idet testproduktet har:

- i) lavere koncentration: 17,16 mg/ml i referencelægemidlet vs. 16,20 mg/ml i testproduktet (0,096 % vægt/volumen)
- ii) lavere mængde cyclodextriner
- iii) én smagsvariant mindre: I testproduktet anvendes kun én smagsvariant (kirsebær), mens der anvendes to smagsvarianter i referencelægemidlet (kirsebær og mynte).

Denne indbringelsesprocedure er blevet iværksat, fordi dispensationen fra at skulle gennemføre kliniske studier ikke er i overensstemmelse med retningslinjerne for ækvivalensstudier til påvisning af terapeutisk ækvivalens for lokalt anvendte og lokalt virkende lægemidler i mave-tarm-kanalen ("Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract", CPMP/EWP/239/95 Rev.1), og fordi forskellene kan have betydning for testproduktets kliniske effekt.

Resultaterne fra de *in vitro*-test, som ansøgeren har gennemført, har vist ækvivalens i de kritiske kvalitetsegenskaber, der blev testet (ét aktivt stof, dråbestørrelsefordeling, små lægemiddelpartikler, spraymønster, *plume*-geometri og *priming*), hvilket peger på, at de kvantitative og kvalitative forskelle mellem referencelægemidlet og testproduktet ikke har nogen betydning for sprayens aflejring på virkningsstedet (mundhulen).

Desuden er det blevet understreget, at der for originalpræparatet er påvist bioækvivalens mellem mundhulespray (Strefen Direct 8,75 mg mundhulespray) og sugetabletter (Strepflam 8,75 mg sugetabletter), hvor der er mere signifikante formuleringsforskelle. Derudover viser offentligtgjort evidens, at helt forskellige formuleringer af flurbiprofen (f.eks. sugetabletter, granulat og spray), som administreres i mundhulen, har udvist bioækvivalens. Hvis der er påvist bioækvivalens for så forskellige formuleringer, vil de mindre forskelle i nærværende tilfælde ikke have nogen betydning for testproduktets farmakokinetik og kliniske profil. Denne begrundelse blev godkendt af CHMP.

Hvad angår koncentrationsforskellen (17,16 mg/ml vs. 16,20 mg/ml), blev det bemærket, at den administrerede dosis i sidste ende er den samme som følge af de forskellige volumener, der sprayes (0,17 ml vs. 0,18 ml). Den lille koncentrationsforskel (5,93 %) forventes at blive reduceret yderligere via det spyt, der er i munden. Derudover er flurbiprofen et højpermeabelt lægemiddel, der absorberes passivt, og hvis permeabilitet ikke ændres af en koncentrationsforskel. Derfor vurderes koncentrationsforskellen at være ubetydelig og klinisk irrelevant i betragtning af, at det i sidste ende er den samme dosis, der administreres lokalt.

CHMP vurderer også, at forskellen i mængden af cyclodextriner ikke er noget problem. For det første er en lavere mængde cyclodextriner at foretrække ud fra et sikkerhedsmæssigt synspunkt. For det andet binder flurbiprofen moderat til cyclodextrinerne, og frigivelsen af det aktive stof sker med det samme, når det kommer i kontakt med mundslimhinden. Der er også taget hensyn til data fra litteraturen (Radkova *et al.*, 2017, Imai *et al.*, 1988), hvoraf det fremgår, at forskellige formuleringer

af flurbiprofen (spray og sugetabletter) har udvist sammenlignelige virknings- og sikkerhedsprofiler på trods af manglen på cyclodextriner i sugetabletter.

Fjernelsen af en af smagsvarianterne fra formuleringen er blevet drøftet som en faktor, der potentielt kan have betydning for spytksekretionen og dermed den lokale virkning, der så ikke vil være den samme. CHMP vurderer, at fjernelsen af myntevarianten må anses for være klinisk irrelevant i det foreliggende tilfælde. Spytksekretionen spiller ingen relevant rolle for mundhulesprayens *in vivo*-virkning, da det meste af indholdet i sprayen sluges som følge af den refleks, som det giver at blive sprøjet i halsen; lægemidlet når derfor ikke at blive påvirket af spyttet. Hvis det således antages, at der er en forskel i mængden af produceret spyt, vil dette ikke have nogen betydning for den absorberede mængde af det aktive stof.

Vurderingen er udført under hensyntagen til, at der her er tale om en hybridansøgning i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF. Forskelle i forhold til referencelægemidlet er mulige, så længe det påvises, at forskellene ikke har betydning for den terapeutiske ækvivalens mellem referencelægemidlet og testproduktet. CHMP vurderer, at de anførte forskelle mellem referencelægemidlet og testproduktet er små, og at ansøgeren i tilstrækkeligt omfang har påvist, at disse forskelle ikke har nogen betydning for produktets lokale virkning, sikkerhed eller systemiske absorption.

Efter at have gennemgået alle de data og svar, som ansøgeren har fremlagt, og i betragtning af, at afvigelser fra retningslinjerne for ækvivalensstudier til påvisning af terapeutisk ækvivalens for lokalt anvendte og lokalt virkende lægemidler i mave-tarm-kanalen ("Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract", CPMP/EWP/239/95 Rev.1) kan accepteres, hvis de begrundes behørigt, vurderer CHMP, at dispensationen fra at skulle udføre kliniske studier til påvisning af terapeutisk ækvivalens er velunderbygget.

Benefit/risk-forholdet for det omhandlede lægemiddel vurderes at være positivt.

### **Begrundelse for CHMP's udtalelse**

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget har behandlet indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget har gennemgået alle de data, som ansøgeren har fremsendt, i forhold til indvendingerne vedrørende en mulig alvorlig risiko for folkesundheden og spørgsmålene fra CHMP.
- Udvalget har taget hensyn til (med)rapportørens vurderingsrapport.
- Udvalget vurderer, at de fremlagte *in vitro*-studier og bibliografiske data i tilstrækkelig grad påviser lægemidlets sikkerhed og virkning.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Flurbiprofen Geiser 8,75 mg mundhulespray, opløsning, og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag 1 til CHMP's udtalelse. Produktinformationen fastholdes i den endelige version som aftalt under koordinationsgruppens sagsbehandling, jf. bilag 3 til CHMP's udtalelse.