

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Ο αιτών Geiser Pharma S.L. υπέβαλε αίτηση σύμφωνα με την αποκεντρωμένη διαδικασία για το Flurbiprofen Geiser 8,75 mg εκνέφωμα στοματικού βλεννογόνου, διάλυμα και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (ES/H/0552/001/DC). Η αίτηση υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK. Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ήταν το Strefen Direct 8,75 mg εκνέφωμα στοματικού βλεννογόνου (UK/H/5072/001). Η αίτηση για το Strefen Direct 8,75 mg εκνέφωμα στοματικού βλεννογόνου υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK.

Η προτεινόμενη ένδειξη είναι «αναλγητικό ήπιων έως μέτριων συμπτωμάτων του οξέος πονόλαιμου».

Το αρχικό προϊόν είναι το Strepflam 8,75 τροχίσκοι της Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, το οποίο έχει εγκριθεί από τον Ιούνιο 2001.

Η φλουρβιπροφαίνη ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), τα οποία διαθέτουν αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το φάρμακο αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω μικτής αναστολής των ενζύμων COX-1/COX-2 με κάποια επιλεκτικότητα προς το COX-1.

Σύμφωνα με την «Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ προϊόντων τοπικής εφαρμογής και προϊόντων τοπικής δράσης στον γαστρεντερικό σωλήνα» (CPMP/EWP/239/95 αναθ.1), προς στήριξη της σύνδεσης της δοκιμής με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς σε περίπτωση που δεν ικανοποιείται ο ορισμός γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια προκλινικών και κλινικών δοκιμών.

Διαφορές με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι αποδεκτές στο πλαίσιο υβριδικής αίτησης, υπό την προϋπόθεση ότι οι εν λόγω διαφορές δεν επηρεάζουν τη θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος.

Για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας στο πλαίσιο της παρούσας αίτησης, ο αιτών έχει υποβάλει *in-vitro* μελέτες. Δεν έχουν υποβληθεί κλινικές μελέτες και, αντ' αυτού, ο αιτών αιτήθηκε απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Βάσει των *in-vitro* δοκιμών, έχει καταδειχθεί ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος όσον αφορά τα ακόλουθα ποιοτικά χαρακτηριστικά: ποσότητα δραστικής ουσίας σε κάθε δόση, μέγεθος σωματιδίων, σχήμα νέφους και πρότυπο ψεκασμού. Ωστόσο, διαπιστώνονται ορισμένες ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές μεταξύ των προϊόντων σχετικά με τα εξής:

- i) τη συγκέντρωση: 17,16 mg/ml στο φαρμακευτικό υπό δοκιμή προϊόν έναντι 16,20 mg/ml στο προϊόν αναφοράς
- ii) την ποσότητα κυκλοδεξτρινών: η ποσότητα κυκλοδεξτρινών είναι χαμηλότερη στο υπό δοκιμή προϊόν συγκριτικά με την ποσότητα του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς
- iii) τις γεύσεις: στο υπό δοκιμή προϊόν χρησιμοποιείται μία γεύση (κεράσι) αντί των δύο γεύσεων που χρησιμοποιούνται στο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς (κεράσι και μέντα)

Κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία και τη διαδικασία της CMDh, το κράτος μέλος αναφοράς (ES - Ισπανία) έκρινε ότι οι ως άνω αναφερόμενες διαφορές ήταν ήσσονος σημασίας και δεν παρουσίαζαν κλινική επίπτωση στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του υπό δοκιμή προϊόντος. Ωστόσο, η απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής κλινικών μελετών προς στήριξη της ισοδυναμίας της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας έχει αμφισβητηθεί από ένα από τα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις (NL - Κάτω Χώρες) διότι οι διαφορές στη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, η ποιοτική διαφορά στις γεύσεις και η ποσοτική διαφορά στις κυκλοδεξτρίνες θα μπορούσαν, κατά την άποψή του,

να έχουν ενδεχομένως επίπτωση στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος.

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP**

Το Flurbiprofen Geiser 8,75 mg εκνέφωμα στοματικού βλεννογόνου είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες (ΜΣΑΦ) με αναλγητικές, αντιπυρετικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το φάρμακο αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω μικτής αναστολής των ενζύμων COX-1/COX-2 με κάποια επιλεκτικότητα προς το COX-1. Η προτεινόμενη ένδειξη είναι βραχυπρόθεσμη συμπτωματική ανακούφιση του πονόλαιμου.

Υποβλήθηκε αίτημα απόδειξης της θεραπευτικής ισοδυναμίας μόνο βάσει *in-vitro* δεδομένων. Ο αιτών αιτήθηκε απαλλαγή από την υποχρέωση διεξαγωγής κλινικών δοκιμών.

Το υπό δοκιμή προϊόν παρουσιάζει ορισμένες ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές με το προϊόν αναφοράς και, συγκεκριμένα:

i) διαφορετική συγκέντρωση: 17,16 mg/ml στο υπό δοκιμή προϊόν έναντι 16,20 mg/ml στο προϊόν αναφοράς (0,096% βάρος/όγκο διαφορά στο περιεχόμενο της φαρμακευτικής ουσίας )

ii) χαμηλότερη ποσότητα κυκλοδεξτρινών

iii) μία γεύση λιγότερη: στο υπό δοκιμή προϊόν χρησιμοποιείται μία γεύση (κεράσι) αντί των δύο γεύσεων που χρησιμοποιούνται στο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς (κεράσι και μέντα)

Η παρούσα παραπομπή κινήθηκε με το αιτιολογικό ότι η απαλλαγή από την υποχρέωση διεξαγωγής κλινικών δοκιμών δεν συνάδει με την «Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ προϊόντων τοπικής εφαρμογής και προϊόντων τοπικής δράσης στον γαστρεντερικό σωλήνα» (CPMP/EWP/239/95 αναθ.1) και ότι οι διαφορές ενδέχεται να επηρεάσουν τις κλινικές επιδόσεις του υπό δοκιμή προϊόντος.

Αποτελέσματα από *in-vitro* δοκιμές οι οποίες διενεργήθηκαν από τον αιτούντα κατέδειξαν ισοδυναμία στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν (περιεκτικότητα ανά δόση, κατανομή μεγέθους σταγονιδίων, μικροσωματίδια φαρμάκου, πρότυπο ψεκασμού, σχήμα νέφους και αρχική ενεργοποίηση), γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος δεν επηρεάζουν τη συσσώρευση του αερολύματος στο σημείο εφαρμογής (τη στοματική κοιλότητα).

Επιπροσθέτως, υπογραμμίστηκε ότι για το αρχικό προϊόν έχει αποδειχθεί βιοϊσοδυναμία μεταξύ του εκνεφώματος στοματικού βλεννογόνου (Strefen Direct 8,75 mg εκνέφωμα στοματικού βλεννογόνου) και των τροχίσκων (Strepflam 8,75 mg τροχίσκοι), τα οποία σκευάσματα παρουσιάζουν σημαντικότερες διαφορές. Επιπλέον, δημοσιευμένα στοιχεία επισημαίνουν ότι έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία μεταξύ τελείως διαφορετικών σκευασμάτων φλουρβιπροφαίνης (π.χ. τροχίσκοι, κοκκία και εκνέφωμα) όταν αυτά εφαρμόζονται στη στοματική κοιλότητα. Εφόσον έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία μεταξύ τόσο διαφορετικών σκευασμάτων, οι ελάχιστες διαφορές στην προκειμένη περίπτωση δεν αναμένεται να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική και την κλινική εικόνα του υπό δοκιμή προϊόντος. Η CHMP έκανε δεκτή την εν λόγω αιτιολογία.

Σε ό,τι αφορά τη διαφορετική συγκέντρωση (17,16 mg/ml έναντι 16,20 mg/ml), υπογραμμίστηκε ότι λόγω του διαφορετικού ψεκαζόμενου όγκου (0,17 mL έναντι 0,18 mL), η χορηγούμενη δόση είναι εν τέλει πανομοιότυπη. Η ήσσονος σημασίας διαφορά στη συγκέντρωση (5,93%) αναμένεται να μειωθεί ακόμη περισσότερο από τον σίελο στο εσωτερικό του στόματος. Επιπροσθέτως, η φλουρβιπροφαίνη είναι ένα φάρμακο που διαθέτει εξαιρετική διαπερατότητα και παθητική απορρόφηση, η οποία διαπερατότητα δεν αλλοιώνεται από τυχόν διαφορές στη συγκέντρωση. Ως εκ τούτου, η διαφορά στη

συγκέντρωση θεωρείται ασήμαντη και χωρίς κλινική συνάφεια, λαμβάνοντας υπόψη ότι εν τέλει, τοπικά, χορηγείται η ίδια δόση.

Η CHMP έκρινε επίσης ότι η διαφορά στην ποσότητα των κυκλοδεξτρινών δεν εγείρει ανησυχίες. Πρώτον, η χαμηλότερη ποσότητα κυκλοδεξτρινών είναι προτιμότερη από άποψη ασφάλειας. Δεύτερον, η φλουρβιπροφαίνη δεσμεύεται μετρίως από τις κυκλοδεξτρίνες και η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας είναι άμεση μόλις έρθει σε επαφή με τον βλεννογόνο υμένα. Στη βιβλιογραφία (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) καταδεικνύεται ότι τα διαφορετικά σκευάσματα φλουρβιπροφαίνης (εκνεφώμα και τροχίσκοι) παρουσίασαν συγκρίσιμη εικόνα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, παρά την έλλειψη κυκλοδεξτρινών στους τροχίσκους, τα οποία συμπεράσματα λήφθηκαν επίσης υπόψη.

Η αφαίρεση μιας από τις γεύσεις του σκευάσματος εξετάστηκε ως παράγοντας που θα μπορούσε να επηρεάσει την έκκριση σιέλου προκαλώντας άνιση κατανομή της τοπικής δράσης του προϊόντος. Η CHMP έκρινε ότι η αφαίρεση της γεύσης μέντας δεν παρουσιάζει κλινική συνάφεια στην προκειμένη περίπτωση. Η έκκριση σιέλου δεν συμβάλλει σημαντικά *in-vivo* στις επιδόσεις του στοματικού εκνεφώματος διότι το μεγαλύτερο ποσοστό του εκνεφώματος καταπίνεται λόγω του ανακλαστικού κατάποσης που ενεργοποιείται με την επαφή του εκνεφώματος στο εσωτερικό του φάρυγγα, χωρίς να επηρεάζεται σε καμία περίπτωση από την έκκριση σιέλου. Συνεπώς, στο υποθετικό σενάριο μιας διαφοράς στην ποσότητα του παραγόμενου σιέλου, η διαφορά αυτή δεν θα επηρέαζε την απορροφούμενη ποσότητα της δραστικής ουσίας.

Η αξιολόγηση διενεργήθηκε λαμβάνοντας υπόψη ότι επρόκειτο για υβριδική αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Διαφορές σε σχέση με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι αποδεκτές, υπό την προϋπόθεση ότι έχει καταδειχθεί ότι οι εν λόγω διαφορές δεν επηρεάζουν τη θεραπευτική ισοδυναμία μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος. Η CHMP έκρινε ότι οι διαφορές που επισημάνθηκαν μεταξύ του προϊόντος αναφοράς και του υπό δοκιμή προϊόντος είναι ήσσονος σημασίας και ότι ο αιτών έχει επαρκώς αποδείξει ότι οι εν λόγω διαφορές δεν επηρεάζουν την τοπική αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή τη συστημική απορρόφηση του προϊόντος.

Αναγνωρίζοντας ότι οι αποκλίσεις από την «Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας μεταξύ προϊόντων τοπικής εφαρμογής και προϊόντων τοπικής δράσης στον γαστρεντερικό σωλήνα» (CPMP/EWP/239/95 αναθ.1) μπορούν να γίνουν αποδεκτές εφόσον αιτιολογηθούν δεόντως και έχοντας εξετάσει όλα τα στοιχεία και τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, η CHMP έκρινε ότι η απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής κλινικών δοκιμών για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας έχει τεκμηριωθεί δεόντως.

Η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο υποβλήθηκε αίτηση κρίνεται θετική.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που κινήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα σε σχέση με τις αντιρρήσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και τα ερωτήματα που τέθηκαν από την CHMP.
- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την έκθεση αξιολόγησης του (συν)εισηγητή.

- Η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι οι υποβληθείσες *in-vitro* μελέτες και τα βιβλιογραφικά δεδομένα αποδεικνύουν επαρκώς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Συνεπώς, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Flurbiprofen Geiser 8,75 mg εκνέφωμα στοματικού βλεννογόνου, διάλυμα και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στο παράρτημα I της γνωμοδότησης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν ως έχουν στην τελική έκδοση που συντάχθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας της ομάδας συντονισμού, όπως αυτή παρατίθεται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP.