

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Il richiedente Geiser Pharma S.L. ha presentato una domanda nell'ambito della procedura decentrata di autorizzazione per Flurbiprofen Geiser 8,75 mg soluzione spray per mucosa orale e denominazioni associate (ES/H/0552/001/DC). La domanda è stata presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE. Il medicinale di riferimento era Strefen Direct 8,75 mg spray per mucosa orale (UK/H/5072/001). La domanda per Strefen Direct 8,75 mg spray per mucosa orale è stata presentata ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE.

L'indicazione proposta è "sollievo dal dolore per sintomi da lievi a moderati di mal di gola acuto".

Il medicinale originatore è Strepflam 8,75 pastiglie prodotto da Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, registrato dal giugno 2001.

Flurbiprofene appartiene alla classe dei medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS) con proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie. Il farmaco inibisce la sintesi delle prostaglandine mediante inibizione mista degli enzimi COX-1/COX-2 con una certa selettività verso COX-1.

Secondo il "Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract" [Orientamento sugli studi di equivalenza per la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica di prodotti applicati localmente e ad azione locale nell'apparato gastrointestinale] (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), le sperimentazioni precliniche e cliniche sono considerate necessarie per collegare il prodotto in esame al medicinale di riferimento nel caso in cui non sia soddisfatta la definizione di medicinale generico.

Nel contesto di un'applicazione ibrida sono ammesse discrepanze rispetto al medicinale di riferimento, a condizione che tali discrepanze non incidano sull'equivalenza terapeutica tra i medicinali di riferimento e quelli in esame.

Per la presente domanda, al fine di dimostrare l'equivalenza terapeutica, il richiedente ha presentato studi *in vitro*. Non sono stati approcciati studi clinici e il richiedente ha invece richiesto un biowaiver.

Sulla base dei test *in vitro*, è stata dimostrata l'equivalenza tra il medicinale di riferimento e il prodotto in esame rispetto ai seguenti attributi di qualità: quantità di principio attivo in ogni dose, granulometria, forma geometrica dello sbuffo e modello di nebulizzatore. Vi sono tuttavia tra i prodotti alcune differenze quantitative e qualitative che riguardano:

i) la concentrazione: 17,16 mg/ml nel prodotto in esame contro 16,20 mg/ml nel medicinale di riferimento;

ii) la quantità di cicloestrine: la quantità di cicloestrine nel prodotto in esame è inferiore a quella contenuta nel medicinale di riferimento;

iii) gli aromi: nel prodotto in esame viene impiegato un aroma (ciliegia) invece dei due aromi impiegati nel medicinale di riferimento (ciliegia e menta).

Durante la procedura decentrata (DCP) e la procedura CMDh, lo Stato membro di riferimento (RMS), la Spagna, ha ritenuto che le differenze di cui sopra fossero di scarsa rilevanza e senza alcun impatto clinico sull'efficacia e sulla sicurezza del prodotto in esame. D'altro canto, la deroga a studi clinici a sostegno dell'efficacia e della sicurezza equivalenti è stata messa in discussione da uno degli Stati membri interessati (CMS), i Paesi Bassi, in quanto del parere che la differenza di concentrazione del principio attivo, la differenza qualitativa degli aromi e la differenza quantitativa delle cicloestrine potrebbero avere un impatto sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale.

## Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray per mucosa orale è un antinfiammatorio non steroideo (FANS) con proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie. Il farmaco inibisce la sintesi delle prostaglandine mediante inibizione mista degli enzimi COX-1/COX-2 con una certa selettività verso COX-1. L'indicazione proposta è sollievo sintomatico a breve termine del mal di gola.

È stato affermato che l'equivalenza terapeutica è stata dimostrata sulla base di dati esclusivamente *in vitro*. Il richiedente ha chiesto di derogare alla necessità di condurre studi clinici.

Il prodotto in esame presenta alcune differenze quantitative e qualitative rispetto al medicinale di riferimento, in particolare:

i) concentrazione diversa: 17,16 mg/ml nel prodotto in esame contro 16,20 mg/ml nel medicinale di riferimento (0,096 % di differenza nel contenuto di sostanza farmacologica);

ii) minore quantità di ciclodestrine;

iii) un aroma in meno: nel prodotto in esame viene impiegato un aroma (ciliegia) invece dei due aromi impiegati nel medicinale di riferimento (ciliegia e menta).

Il presente deferimento è stato avviato in ragione del fatto che la deroga agli studi clinici non è in linea con il "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) e che le differenze possono influire sulle prestazioni cliniche del prodotto in esame.

I risultati dei test *in vitro* effettuati dal richiedente hanno dimostrato l'equivalenza degli attributi di qualità critici testati (contenuto ad azionamento singolo, granulometria delle particelle, piccole particelle del farmaco, modello di nebulizzatore, forma geometrica dello sbuffo e caricamento), suggerendo che le differenze quantitative e qualitative tra il medicinale di riferimento e il prodotto in esame non influiscono sul sedimento dello spray sulla sede di azione (la cavità buccale).

Inoltre, è stato sottolineato che il medicinale originatore ha dimostrato bioequivalenza tra lo spray per mucosa orale (Strefen Direct 8,75 mg spray per mucosa orale) e le pastiglie (Strepflam 8,75 mg pastiglie), per le quali esistono differenze di formulazione più significative. Oltre a ciò, le prove pubblicate sottolineano che formulazioni completamente diverse di flurbiprofene (ad es. pastiglie, granulato e spray) applicate alla cavità orale hanno dimostrato bioequivalenza. Se è stata stabilita la bioequivalenza tra formulazioni così diverse, nella fattispecie le differenze minime non incideranno sul profilo farmacocinetico e clinico del prodotto in esame. Questa giustificazione è stata accettata dal CHMP.

Per quanto riguarda la diversa concentrazione (17,16 mg/ml contro 16,20 mg/ml), è stato osservato che a causa dei diversi volumi di nebulizzazione (0,17 ml contro 0,18 ml), la dose erogata è alla fine la stessa. Tale differenza minima di concentrazione (5,93 %) dovrebbe essere ulteriormente ridotta dalla saliva disponibile in bocca. Inoltre, flurbiprofene è un farmaco altamente permeabile e ad assorbimento passivo, la cui permeabilità non viene alterata da una differenza di concentrazione. Pertanto, questa differenza di concentrazione è considerata insignificante e clinicamente irrilevante, tenendo conto che alla fine la stessa dose viene somministrata localmente.

Il CHMP ha inoltre ritenuto che la diversa quantità di ciclodestrine non desti preoccupazione. In primo luogo, una minore quantità di ciclodestrine è preferibile dal punto di vista della sicurezza. In secondo luogo, flurbiprofene è moderatamente legato alle ciclodestrine e il rilascio del principio attivo è immediato quando entra in contatto con la membrana buccale. I dati della letteratura (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) dimostrano che diverse formulazioni di flurbiprofene (spray e pastiglie)

presentavano profili di efficacia e sicurezza comparabili, nonostante la mancanza di ciclodestrine nelle pastiglie, e dunque sono stati presi in considerazione.

L'eliminazione di uno degli aromi dalla formulazione è stata discussa come un fattore che potrebbe potenzialmente influire sulla secrezione di saliva, apportando un contributo diverso all'azione locale. Nella fattispecie, il CHMP ha ritenuto che l'eliminazione dell'aroma di menta sia considerata clinicamente irrilevante. La secrezione di saliva non reca un contributo rilevante nella prestazione *in vivo* dello spray buccale in quanto la maggior parte del contenuto dello spray viene ingerito a seguito del riflesso faringeo causato dall'impatto dello spray sulla gola, senza che la secrezione di saliva ne pregiudichi l'effetto in qualsiasi momento. Quindi, nell'ipotetico scenario di una differenza nella quantità di saliva prodotta, ciò non avrebbe alcuna conseguenza sulla quantità assorbita di principio attivo.

La valutazione è stata effettuata tenendo presente che si tratta di un'applicazione ibrida ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE. Sono ammesse discrepanze rispetto al medicinale di riferimento, purché sia dimostrato che tali discrepanze non incidono sull'equivalenza terapeutica tra il medicinale di riferimento e il prodotto in esame. Il CHMP ha ritenuto che le differenze osservate tra il medicinale di riferimento e il prodotto in esame siano di scarsa rilevanza e il richiedente ha sufficientemente dimostrato il motivo per cui tali differenze non incidono sull'efficacia locale, sulla sicurezza o sull'assorbimento sistemico del prodotto.

Prendendo atto che le deviazioni dal "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) potrebbero essere accettate se adeguatamente giustificate e dopo aver esaminato tutti i dati e le risposte presentate dal richiedente, il CHMP ha ritenuto che la deroga alle sperimentazioni cliniche per dimostrare l'equivalenza terapeutica sia stata adeguatamente corroborata.

Il rapporto rischi/benefici del medicinale per cui è stata presentata la domanda è considerato positivo.

### **Motivi del parere del CHMP**

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle perplessità espresse in merito al potenziale rischio grave per la salute pubblica e alle domande poste dal CHMP;
- il comitato ha preso in esame la relazione di valutazione del (co-)relatore;
- il comitato era del parere che gli studi *in vitro* e i dati bibliografici presentati dimostrassero in modo sufficiente la sicurezza e l'efficacia del medicinale.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Flurbiprofen Geiser 8,75 mg soluzione spray per mucosa orale e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione finale concordata durante la procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.