

**Anness II**  
**Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-applikant Geiser Pharma S.L. issottometta applikazzjoni skont il-proċedura deċentralizzata għal Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sprej oromukożali, soluzzjoni u ismijiet assoċjati (ES/H/0552/001/DC). L-applikazzjoni giet sottomessa skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-prodott mediċinali ta' referenza kien Strefen Direct 8,75 mg Sprej Oromukożali (UK/H/5072/001). L-applikazzjoni għal Strefen Direct 8,75 mg Sprej Oromukożali saret skont l-Artikolu 8(3) tad-Direttiva 2001/83/KE.

L-indikazzjoni proposta hija "serħan mill-uġiġh ta' sintomi ħfief sa moderati ta' wġiġh fil-grizmejn akut".

Il-prodott oriġinatur huwa Strepflam 8.75 Pastilji minn Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, li ilu rreġistrat minn Ġunju 2001.

Flurbiprofen jappartjeni għall-klassi ta' mediċini antinfjammatorji nonsterojdali (NSAID) li għandhom karatteristiċi analġeżiċi, antipirettiċi, u antinfjammatorji. Il-mediċina tinibixxi s-sintezi ta' prostaglandini b'inibizzjoni mħallta tal-enzimi COX-1/COX-2 b'xi selettività lejn COX-1.

Skont il-Linja Gwida dwar l-istudji ta' ekwivalenza għall-wiri ta' ekwivalenza terapewtika għal prodotti applikati lokalment, li jaġixxu lokalment fl-apparat gastrointestinali (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) provi prekliniċi u kliniċi huma kkunsidrati meħtieġa sabiex jingħalaq it-test għall-prodott mediċinali ta' referenza f'każ li d-definizzjoni ta' prodott mediċinali ġeneriku ma tiġix issodisfata.

Id-differenzi fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza huma possibbli fil-kuntest ta' applikazzjoni ibrida, diment li dawn id-differenzi ma jaffettwawx l-ekwivalenza terapewtika bejn il-prodott ta' referenza u dak tat-test.

Għal din l-applikazzjoni, sabiex tintwera ekwivalenza terapewtika, l-applikant ippreżenta studji *in-vitro*. L-ebda studju kliniku ma ġie kkuntattjat u minflok l-applikant talab bijorinunzja.

Abbażi ta' testijiet *in-vitro*, intweriet ekwivalenza bejn il-prodott ta' referenza u dak tat-test fir-rigward tal-attribwiti tal-kwalità li ġejjin: ammont ta' sustanza attiva f'kull doża, id-daqs tal-partiċella, il-ġeometrija tal-fwar u x-xejra tal-isprej. Madankollu, hemm xi differenzi kwantitattivi u kwalitattivi fost il-prodotti li jikkonċernaw:

- i) il-konċentrazzjoni: 17.16 mg/ml fil-prodott mediċinali tat-test kontra 16.20 mg/ml fil-prodott ta' referenza;
- ii) l-ammont ta' ċikloestrini: l-ammont ta' ċikloestrini huwa aktar baxx fil-prodott tat-test meta mqabbel ma' dan tal-prodott mediċinali ta' referenza;
- iii) it-togħmiet: fil-prodott tat-test, tintuża togħma waħda (ċirasa) minflok żewġ togħmiet użati fil-prodott mediċinali ta' referenza (ċirasa u nagħniegħ)

Matul il-proċedura deċentralizzata (DCP) u l-proċedura tas-CMDh, l-RMS (ES) ikkunsidra li d-differenzi msemmija hawn fuq kienu żgħar u mingħajr impatt kliniku fuq l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott tat-test. Min-naħa l-oħra, ir-rinunzja ta' studji kliniċi li jsostnu l-effikaċja u s-sigurtà ekwivalenti giet ikkontestata minn wieħed mis-CMS (NL) minħabba li, fil-fehma tiegħu, id-differenza fil-konċentrazzjoni tas-sustanza attiva, id-differenza kwalitattiva fit-togħmiet u d-differenza kwantitattiva fiċ-ċikloestrini jstgħu potenzjalment ikollhom impatt fuq l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali.

## Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sprej oromukożali, huwa antinfjammatorju nonsterojdali (NSAID) b'karatteristiċi analġeżiċi, antipirettiċi, u antinfjammatorji. Il-mediċina tinibixxi s-sintezi ta'

prostaglandini b'inibizzjoni mħallta tal-enzimi COX-1/COX-2 b'xi selettività lejn COX-1. L-indikazzjoni proposta hija serħan sintomatiku fuq perjodu ta' żmien qasir ta' wġiġħ fil-grizmejn.

L-ekwivalenza terapewtika giet iddikjarata li ntweriet abbażi ta' *data in-vitro* biss. L-applikant talab rinunzja tal-ħtieġa li jitwettqu studji kliniċi.

Il-prodott tat-test għandu xi differenzi kwantitattivi u kwalitattivi mal-prodott ta' referenza, jiġifieri;

i) konċentrazzjoni differenti: 17.16 mg/ml fil-prodott tat-test kontra 16.20 mg/ml fil-prodott ta' referenza (0.096 % differenza ta' kontenut tas-sustanza tal-medicina f'piż/volum)

ii) ammont aktar baxx ta' ċikloestrini

iii) toġhma waħda inqas: fil-prodott tat-test, tintuża toġhma waħda (ċirasa) minflok żewġ toġhmiet użati fil-prodott ta' referenza (ċirasa u nagħniegħ)

Din ir-referenza attwali ngħatat bidu fuq il-baži li r-rinunzja għal studji kliniċi mhijiex konformi mal-*"Linji gwida dwar l-istudji ta' ekwivalenza għall-wiri ta' ekwivalenza terapewtika għal prodotti applikati lokalment, li jaġixxu lokalment fl-apparat gastrointestinali"* (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) u li d-differenzi jistgħu jhallu impatt fuq il-prestazzjoni klinika tal-prodott tat-test.

Ir-rizultati mit-testijiet *in-vitro* li twettqu mill-applikant urew ekwivalenza fl-attributi ta' kwalità importanti li ġew ittestjati (il-kontenut ta' attwazzjoni waħda, id-distribuzzjoni tad-daqs tal-qatra, il-particelli żgħar tal-medicina, ix-xejra tal-isprej, il-ġeometrija tal-fwar u l-ipprajmjar), li jissuġġerixxu li d-differenzi kwantitattivi u kwalitattivi bejn il-prodott medicinali ta' referenza u dak tat-test ma jaffettwawx id-depożizzjoni tal-isprej fis-sit tal-azzjoni (il-kavità tal-ħalq).

Barra minn hekk, ġie enfasizzat li l-originatur wera bijoekwivalenza bejn l-isprej oromukożali (Strefen Direct 8,75 mg Sprej oromukożali) u pastilji (Strepflam 8,75 mg Pastilji), li għalihom jeżistu differenzi ta' formulazzjoni aktar sinifikanti. Barra minn hekk, evidenza ppubblikata tenfasizza li formulazzjonijiet kompletament differenti ta' flurbiprofen (eż. pastilja, granuli u sprej) applikati għall-kavità orali wrew bijoekwivalenza. Jekk tkun giet stabbilita l-bioekwivalenza fost formulazzjonijiet differenti bħal dawn, id-differenzi żgħar fil-każ preżenti mhumiex ser jaffettwaw il-profil farmakokinetiku u kliniku tal-prodott tat-test. Din il-ġustifikazzjoni giet aċċettata mis-CHMP.

Fir-rigward tal-konċentrazzjoni differenti (17.16 mg/ml kontra 16.20 mg/ml), ġie nnutat li minħabba l-volumi differenti sprejjati (0.17 mL kontra 0.18 mL), id-doża mogħtija hija eventwalment l-istess. Din id-differenza żgħira fil-konċentrazzjoni (5.93 %) hija mistennija li titnaqqas saħnsitra aktar mill-bżieq disponibbli fil-ħalq. Minbarra dan, flurbiprofen huwa medicina permeabbli ħafna u li tiġi assorbita b'mod passiv li minnha l-permeabilità ma tinbidilx b'differenza fil-konċentrazzjoni. Għalhekk, din id-differenza fil-konċentrazzjoni titqies bħala insinifikanti u klinikament irrilevanti, filwaqt li jitqies li eventwalment l-istess doża tiġi mogħtija lokalment.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll li l-ammont differenti ta' ċikloestrini mhuwiex ta' tħassib. L-ewwel nett, l-ammont aktar baxx ta' ċikloestrini huwa preferibbli mil-lat tas-sigurtà. It-tieni nett, flurbiprofen huwa marbut moderatament maċ-ċikloestrini u r-rilaxx tas-sustanza attiva huwa immedjat meta jiġi f'kuntatt mal-membrana tal-ħalq. *Data* mil-letteratura (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) turi li formulazzjonijiet differenti ta' flurbiprofen (sprej u pastilji) urew profili komparabbli ta' effikaċja u ta' sigurtà, minkejja n-nuqqas ta' ċikloestrini mill-pastilji, u ġew ikkunsidrati wkoll.

It-tneħħija ta' waħda mit-toġhmiet mill-formulazzjoni kienet giet diskussa bħala fattur li potenzjalment seta' jaffettwa s-sekrezzjoni tal-bżieq li tirriżulta f'kontribut mhux indaqs għall-azzjoni lokali. Is-CHMP ikkunsidra li t-tneħħija tat-toġhma tan-nagħniegħ hija meqjusa bħala klinikament irrilevanti f'dan il-każ speċifiku. Is-sekrezzjoni tal-bżieq ma għandhiex kontribut rilevanti fil-prestazzjoni *in-vivo* tal-isprej tal-ħalq peress li ħafna mill-kontenut tal-isprej jinbela' bħala konsegwenza tat-tqalligh, ir-rifless ikkawżat

mill-impatt tal-isprej fil-gerżuma, mingħajr ebda ħin li jiġi affettwat mis-sekrezżjoni tal-bżieq. Għalhekk, fix-xenarju ipotetiku ta' differenza fl-ammont ta' bżieq prodott, dan ma jkollux impatt fuq l-ammont assorbit tas-sustanza attiva.

Il-valutazzjoni twettqet filwaqt li għe kkunsidrat li din kienet applikazzjoni ibrida skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE. Id-differenzi fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza huma possibbli, diment li jintwera li dawn id-differenzi ma jaffettwawx l-ekwivalenza terapewtika bejn il-prodott ta' referenza u dak tat-test. Is-CHMP ikkunsidra li d-differenzi nnutati bejn il-prodott ta' referenza u dak tat-test huma żgħar u l-applikant wera biżżejjed għala dawn id-differenzi ma jaffettwawx l-effikaċja lokali, is-sigurtà jew l-assorbiment sistemiku tal-prodott.

Filwaqt li għe rikonoxxut li d-devjazzjonijiet mil-linja gwida dwar l-istudji ta' ekwivalenza għall-wiri ta' ekwivalenza terapewtika għal prodotti applikati lokalment, li jaġixxu lokalment fl-apparat gastrointestinali (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) jistgħu jiġu aċċettati jekk ikunu ġġustifikati kif xieraq, u wara li rrieżamina d-*data* kollha sottomessa u t-twegġibiet sottomessi mill-applikant, is-CHMP ikkunsidra li r-rinunzja tal-provi kliniċi biex tintwera ekwivalenza terapewtika għet sostanzjata b'mod adegwat.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali applikat huwa kkunsidrat bħala wieħed pożittiv.

### **Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi

- Il-Kumitat qies ir-referenza skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE;
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa mill-applikant fir-rigward tal-oġġezzjonijiet li tqajmu bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika u l-mistoqsijiet li saru mis-CHMP;
- Il-Kumitat qies ir-rapport ta' valutazzjoni tal-(Ko)Relatur;
- Il-Kumitat kien tal-fehma li l-istudji *in-vitro* sottomessi u d-*data* biblijografika juru biżżejjed is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat iqis li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Flurbiprofen Geiser 8,75 mg sprej oromukożali, soluzzjoni u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I għall-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif *inhi* fil-verżjoni finali miksuba matul il-Proċedura tal-grupp ta' koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.