

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De aanvrager Geiser Pharma S.L. heeft een aanvraag ingediend in het kader van de gedecentraliseerde procedure voor Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray voor oromucosaal gebruik, oplossing en verwante namen (ES/H/0552/001/DC). De aanvraag werd ingediend krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG. Het referentiegeneesmiddel was Strefen Direct 8,75 mg spray voor oromucosaal gebruik (UK/H/5072/001). De toediening van Strefen Direct 8,75 mg spray voor oromucosaal gebruik werd ingediend op grond van artikel 8, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

De voorgestelde indicatie is "pijnverlichting van lichte tot matige symptomen van acute keelpijn".

Het oorspronkelijke product is Strepflam 8,75 zuigtabletten van Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, dat sinds juni 2001 is geregistreerd.

Flurbiprofen behoort tot de klasse van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) die analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen hebben. Het geneesmiddel remt de synthese van prostaglandinen door de gemengde remming van de enzymen COX-1/COX-2 met enige selectiviteit naar COX-1.

Volgens het richtsnoer "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) worden preklinische en klinische proeven noodzakelijk geacht om een brug te vormen tussen het onderzoeksgeneesmiddel en het referentiegeneesmiddel wanneer niet wordt voldaan aan de definitie van een generiek geneesmiddel.

Verschillen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel zijn mogelijk in de context van een hybride aanvraag, zolang deze verschillen niet van invloed zijn op de therapeutische equivalentie tussen het referentiegeneesmiddel en het onderzoeksgeneesmiddel.

Om de therapeutische equivalentie aan te tonen heeft de aanvrager voor deze aanvraag in-vitro-onderzoeken ingediend. Er zijn geen gegevens van klinische onderzoeken geraadpleegd; in plaats daarvan heeft de aanvrager een biowaiver aangevraagd.

Op basis van de in-vitrotests is equivalentie aangetoond tussen het referentiegeneesmiddel en het onderzoeksgeneesmiddel met betrekking tot de volgende kwaliteitskenmerken: de hoeveelheid werkzame stof in elke dosis, de deeltjesgrootte, de geometrie van het wolkje en het spraypatroon. Er zijn echter enkele kwantitatieve en kwalitatieve verschillen tussen de middelen, die betrekking hebben op:

- i) de concentratie: 17,16 mg/ml in het onderzoeksgeneesmiddel t.o.v. 16,20 mg/ml in het referentiegeneesmiddel;
- ii) de hoeveelheid cyclodextrines: de hoeveelheid cyclodextrines in het onderzoeksgeneesmiddel is kleiner dan die in het referentiegeneesmiddel;
- iii) de smaken: in het onderzoeksgeneesmiddel wordt één smaak toegepast (kersen) terwijl in het referentiegeneesmiddel twee smaken worden toegepast (kers en pepermint).

Tijdens de gedecentraliseerde procedure (DCP) en de CMD(h)-procedure was de rapporterende lidstaat (ES) van oordeel dat de bovengenoemde verschillen gering waren en geen klinisch effect op de werkzaamheid en veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel hadden. Anderzijds werden door een van de betrokken lidstaten (NL) vraagtekens geplaatst bij de waiver voor klinisch onderzoek ter ondersteuning van de equivalente werkzaamheid en veiligheid, vanwege het verschil in concentratie van de werkzame stof, het kwalitatieve verschil in smaken en het kwantitatieve verschil in

cyclodextrines die volgens deze lidstaat potentieel van invloed kunnen zijn op de werkzaamheid en de veiligheid van het geneesmiddel.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray voor oromucosaal gebruik is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) met analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire eigenschappen. Het geneesmiddel remt de synthese van prostaglandinen door de gemengde remming van de enzymen COX-1/COX-2 met enige selectiviteit naar COX-1. De voorgestelde indicatie is kortdurende symptomatische verlichting van keelpijn.

Het geclaimde bewijs voor therapeutische equivalentie is uitsluitend gebaseerd op in-vitrogegevens. De aanvrager heeft verzocht om een waiver voor klinisch onderzoek.

Het onderzoeksgeneesmiddel vertoont enkele kwantitatieve en kwalitatieve verschillen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel, namelijk;

i) andere concentratie: 17,16 mg/ml in het onderzoeksgeneesmiddel t.o.v. 16,20 mg/ml in het referentiegeneesmiddel (verschil van 0,096% in het gehalte van het werkzame bestanddeel in gewicht/volume)

ii) lagere hoeveelheid cyclodextrines

iii) één smaak minder: in het onderzoeksgeneesmiddel wordt één smaak toegepast (kersen) terwijl in het referentiegeneesmiddel twee smaken worden toegepast (kers en pepermint).

De onderhavige verwijzingsprocedure werd in gang gezet op grond van het feit dat de waiver voor klinisch onderzoek niet in overeenstemming is met de "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) en dat de verschillen van invloed kunnen zijn op de klinische prestaties van het onderzoeksgeneesmiddel.

De resultaten van de door de aanvrager uitgevoerde in-vitrotests wijzen op equivalentie van de geteste kritieke kwaliteitskenmerken (inhoud van één enkele afgifte, druppelgrootteverdeling, deeltjesgrootte, spraypatroon, geometrie van het wolkje en priming), wat erop wijst dat de kwantitatieve en kwalitatieve verschillen tussen het referentiegeneesmiddel en het onderzoeksgeneesmiddel niet van invloed zijn op de afzetting van de spray op de werkingsplaats (de buccale holte).

Daarnaast werd benadrukt dat de vergunninghouder van het oorspronkelijke product de bio-equivalentie van de spray voor oromucosaal gebruik (Strefen Direct 8,75 mg spray voor oromucosaal gebruik) en de zuigtabletten (Strepflam 8,75 mg zuigtabletten) heeft aangetoond, terwijl daarbij sprake is van significantere verschillen in formulering. Bovendien wordt in gepubliceerd bewijs onderstreept dat voor volledig verschillende formuleringen van flurbiprofen (bijvoorbeeld zuigtabletten, granulaat en spray) die in de mondholte worden aangebracht, bio-equivalentie is aangetoond. Als bio-equivalentie tussen zulke verschillende formuleringen is vastgesteld, zullen de geringe verschillen in het onderhavige geval niet van invloed zijn op het farmacokinetische en klinische profiel van het onderzoeksgeneesmiddel. Deze motivering werd door het CHMP aanvaard.

Wat de verschillende concentraties (17,16 mg/ml t.o.v. 16,20 mg/ml) betreft, werd opgemerkt dat vanwege de verschillende gesprayde volumes (0,17 ml t.o.v. 0,18 ml) uiteindelijk dezelfde dosis wordt afgegeven. Verwacht wordt dat dit geringe verschil in concentratie (5,93%) nog verder zal worden verkleind door het aanwezige speeksel in de mond. Bovendien is flurbiprofen een sterk permeabel en passief geabsorbeerd geneesmiddel waarvan de permeabiliteit niet wordt beïnvloed door een verschil

in concentratie. Dit verschil in concentratie wordt dan ook als onbeduidend en klinisch irrelevant beschouwd, rekening houdend met het feit dat uiteindelijk dezelfde dosis lokaal wordt afgegeven.

Het CHMP was ook van mening dat de verschillende hoeveelheden cyclodextrines niet van belang zijn. Ten eerste heeft de kleinere hoeveelheid cyclodextrines vanuit het oogpunt van veiligheid de voorkeur. Ten tweede wordt flurbiprofen matig gebonden aan de cyclodextrines en treedt onmiddellijke afgifte van de werkzame stof op wanneer deze in aanraking komt met het buccale membraan. Uit literatuurgegevens (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) blijkt dat verschillende formuleringen van flurbiprofen (spray en zuigtabletten) vergelijkbare werkzaamheids- en veiligheidsprofielen vertonen, ondanks de kleinere hoeveelheid cyclodextrines bij zuigtabletten; deze gegevens zijn ook in aanmerking genomen.

De verwijdering van een van de smaken uit de formulering werd besproken als een factor die van invloed kan zijn op de speekselafscheiding met als gevolg een ongelijke bijdrage aan de lokale werking. Het CHMP was van mening dat het verwijderen van de pepermuntmaak in dit specifieke geval klinisch irrelevant wordt geacht. De speekselafscheiding levert geen relevante bijdrage aan de in-vivoprestaties van de buccale spray, aangezien het grootste deel van de inhoud van de spray als gevolg van de kokhalsreflex die de spray in de keel teweeg brengt, wordt ingeslikt voordat het effect van de speekselafscheiding een rol kan spelen. In het hypothetische scenario waarin verschillende hoeveelheden speeksel worden afgescheiden, zou dit dus niet van invloed zijn op de geabsorbeerde hoeveelheid van de werkzame stof.

Bij de uitgevoerde beoordeling werd rekening gehouden met het feit dat dit een hybride aanvraag was krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG. Verschillen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel zijn mogelijk, zolang wordt aangetoond dat deze verschillen niet van invloed zijn op de therapeutische equivalentie tussen het referentiegeneesmiddel en het onderzoeksgeneesmiddel. Het CHMP was van mening dat de waargenomen verschillen tussen het referentiegeneesmiddel en het onderzoeksgeneesmiddel gering zijn en dat de aanvrager afdoende heeft aangetoond waarom deze verschillen niet van invloed zijn op de lokale werkzaamheid, de veiligheid of de systemische absorptie van het middel.

In overweging nemende dat afwijkingen van de "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) aanvaardbaar zijn als deze op passende wijze worden gemotiveerd, en na alle ingediende gegevens en de door de aanvrager verstrekte antwoorden te hebben onderzocht, was het CHMP van mening dat de waiver voor de klinische proef om de therapeutische equivalentie aan te tonen, afdoende is onderbouwd.

De baten-risicoverhouding van het geneesmiddel waarvoor de aanvraag werd ingediend, wordt positief geacht.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG beoordeeld;
- het CHMP heeft het geheel aan door de aanvrager ingediende gegevens beoordeeld in het kader van de aangevoerde bezwaren die erop wijzen dat het middel een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid is, en de door het CHMP gestelde vragen;
- het CHMP heeft het beoordelingsrapport van de (co-)rapporteur in aanmerking genomen;

- het CHMP was van mening dat de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel met de overgelegde in-vitro-onderzoeken en bibliografische gegevens in voldoende mate zijn aangetoond;

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray voor oromucosaal gebruik, oplossing en verwante namen gunstig is en adviseert het daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die in bijlage I van het CHMP-advies worden genoemd, te verlenen. De productinformatie blijft *zoals* de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.