

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Wnioskodawca, firma Geiser Pharma S.L., złożył wniosek w ramach procedury zdecentralizowanej dotyczący produktu Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór, i nazw produktów związanych (ES/H/0552/001/DC). Wniosek ten złożony został na mocy art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE. Referencyjnym produktem leczniczym był produkt Strefen Direct 8,75 mg, aerozol do stosowania w jamie ustnej (UK/H/5072/001). Wniosek dotyczący produktu Strefen Direct 8,75 mg, aerozol do stosowania w jamie ustnej, sporządzono na mocy art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE.

Proponowanym wskazaniem do stosowania jest „łagodzenie objawów bólowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w ostrym bólu gardła”.

Lek oryginalny to Strepflam 8,75, pastylki do ssania, firmy Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, który został dopuszczony do obrotu w czerwcu 2001 r.

Flurbiprofen należy do klasy terapeutycznej niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych. Lek blokuje syntezę prostaglandyn w wyniku jednoczesnego zahamowania aktywności enzymów COX-1 i COX-2, przy czym cechuje się pewnego stopnia selektywnością wobec COX-1.

Według wytycznych w sprawie badań równoważności mających na celu wykazanie równoważności działania leczniczego produktów stosowanych miejscowo i miejscowo działających w przewodzie pokarmowym (Guideline on the equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract, CPMP/EWP/239/95 wer. 1), za konieczne uważa się przeprowadzenie badań przedklinicznych i klinicznych w celu uzupełnienia braku testów w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego, jeśli nie zostały spełnione określone w definicji kryteria generycznego produktu leczniczego.

Różnice w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego są możliwe w przypadku wniosku łączonego, dopóki nie wpływają na równoważność działania leczniczego produktu referencyjnego i produktu badanego.

W tym wniosku wnioskodawca przedstawił badania *in-vitro*, aby wykazać równoważność działania terapeutycznego. Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych, a zamiast tego wnioskodawca poprosił o możliwość zwolnienia z badań dostępności i równoważności biologicznej (biowaiver).

Na podstawie badań *in-vitro* wykazano równoważność produktu referencyjnego i produktów badanych pod względem następujących cech jakościowych: ilości substancji czynnej w każdej dawce, wielkości cząsteczek, geometrii pióra (kształtu płaszczyzny rozpylenia) i dyspersji. Stwierdzono jednak pewne ilościowe i jakościowe różnice między produktami dotyczące:

- i) stężenia: 17,16 mg/ml w badanym produkcie leczniczym i 16,20 mg/ml w produkcie referencyjnym;
- ii) ilości cyklodekstryn: ilość cyklodekstryn jest mniejsza w produkcie badanym niż w referencyjnym produkcie leczniczym;
- iii) substancji smakowo-zapachowych: w produkcie badanym zastosowano jedną substancję smakowo-zapachową (aromat wiśniowy), a w referencyjnym produkcie leczniczym dwie (aromat wiśniowy i miętowy).

Podczas procedury zdecentralizowanej i procedury CMDh referencyjne państwo członkowskie (ES) uznało, że wspomniane wyżej różnice są mało znaczące i nie mają wpływu na skuteczność ani na bezpieczeństwo stosowania produktu badanego. Z drugiej strony zwolnienie z badań klinicznych potwierdzających równoważną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostało zakwestionowane

przez jedno z zainteresowanych państw członkowskich (NL) ze względu na różnice stężenia substancji czynnej, różnice jakościowe dotyczące substancji smakowo-zapachowych i różnice ilościowe dotyczące zawartości cyklodekstryn, które jego zdaniem mogłyby potencjalnie wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, aerozol do stosowania w jamie ustnej, jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych. Lek blokuje syntezę prostaglandyn w wyniku jednoczesnego zahamowania aktywności enzymów COX-1 i COX-2, przy czym cechuje się pewnego stopnia selektywnością wobec COX-1. Proponowanym wskazaniem do stosowania jest krótkotrwałe łagodzenie objawów bólu gardła.

Zadeklarowano wykazanie równoważności działania leczniczego jedynie na podstawie danych z badań *in-vitro*. Wnioskodawca poprosił o zwolnienie z konieczności przeprowadzenia badań klinicznych.

Stwierdzono pewne ilościowe i jakościowe różnice między produktem badanym a produktem referencyjnym, a mianowicie:

i) różnica stężeń: 17,16 mg/ml w badanym produkcie i 16,20 mg/ml w produkcie referencyjnym (0,096% różnicy zawartości substancji leczniczej w stosunku wagowo-objętościowym);

ii) mniejsza ilość cyklodekstryn

iii) jedna mniej substancja smakowo-zapachowa: w produkcie badanym zastosowano jedną substancję smakowo-zapachową (aromat wiśniowy), a w produkcie referencyjnym dwie (aromat wiśniowy i miętowy).

Niniejszą procedurę arbitrażową wszczęto na podstawie założenia, że zwolnienie z badań klinicznych jest niezgodne z „Wytycznymi w sprawie badań równoważności mających na celu wykazanie równoważności działania leczniczego produktów stosowanych miejscowo i miejscowo działających w przewodzie pokarmowym (Guideline on the equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract, CPMP/EWP/239/95 wer. 1)” i że stwierdzone różnice mogą wpływać na działanie kliniczne produktu badanego.

Wyniki badań *in-vitro* przeprowadzonych przez wnioskodawcę wykazały równoważność badanych kluczowych cech jakościowych (zawartość pojedynczej dawki inhalacyjnej, rozkład wielkości kropli, małe cząsteczki leku, dyspersja, geometria pióra i przygotowanie dozownika), co wskazuje na to, że ilościowe i jakościowe różnice między produktem referencyjnym a badanym produktem leczniczym nie wpływają na depozycję aerozolu w miejscu działania (jama ustna).

Poza tym zwrócono uwagę na to, że została wykazana równoważność biologiczną produktu oryginalnego w postaci aerozolu do stosowania w jamie ustnej (Strefen Direct 8,75 mg Oromucosal spray) i pastylek do ssania (Strepflam 8,75 mg Lozenges), chociaż istnieją istotniejsze różnice między tymi postaciami użytkowymi. Ponadto w opublikowanych dowodach podkreślono, że wykazano równoważność biologiczną całkowicie różnych postaci użytkowych flurbiprofenu (np. pastylek do ssania, granulek i aerozolu) stosowanego w jamie ustnej. Jeśli ustalono biorównoważność tak różnych postaci użytkowych, drobne różnice stwierdzone w niniejszym przypadku nie wpłyną na farmakokinetykę i profil kliniczny badanego produktu. To uzasadnienie zostało przyjęte przez CHMP.

Jeśli chodzi o różnicę stężeń (17,16 mg/ml i 16,20 mg/ml) zauważono, że ze względu na różne objętości rozpylanego aerozolu (0,17 ml i 0,18 ml) podana dawka jest ostatecznie taka sama. Przewiduje się, że ta drobna różnica stężeń (5,93%) zmniejszy się jeszcze bardziej z powodu obecności śliny w jamie ustnej. Ponadto flurbiprofen jest w wysokim stopniu przenikalny i wchłaniany biernie, a

różnica stężeń nie zmienia jego przenikalności. Dlatego tę różnicę stężeń uważa się za nieistotną i nieznaczącą klinicznie, biorąc pod uwagę fakt, że ostatecznie miejscowo podawana jest ta sama dawka.

CHMP uznał również, że różna ilość cyklodekstryn nie ma znaczenia. Po pierwsze, mniejsza ilość cyklodekstryn jest korzystniejsza z punktu widzenia bezpieczeństwa. Po drugie, flurbiprofen wiąże się z cyklodekstrynami w umiarkowanym stopniu, a substancja czynna uwalnia się niezwłocznie po kontakcie z błoną śluzową policzka. Dane z piśmiennictwa (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) wykazały, że różne postacie użytkowe flurbiprofenu (aerazol i pastylki do ssania) mają porównywalne profile skuteczności i bezpieczeństwa, pomimo braku cyklodekstryn w pastylkach do ssania, co również wzięto pod uwagę.

Omawiano usunięcie jednej z substancji smakowo-zapachowych z receptury preparatu jako czynnik, który mógłby potencjalnie mieć wpływ na wydzielanie śliny i w konsekwencji niejednakowe działanie miejscowe. CHMP uznał, że w tym konkretnym przypadku usunięcie aromatu miętowego jest nieistotne klinicznie. Wydzielanie śliny nie przyczynia się znacząco do działania aerozolu doustnego w warunkach *in-vivo*, ponieważ większość jego zawartości jest połykana wskutek odruchu gardłowego wywoływanego przez obecność aerozolu w gardle, na który wydzielanie śliny nie ma wpływu w żadnym momencie. Zatem przy hipotetycznej różnicy ilości wytwarzanej śliny nie miałyby to wpływu na ilość wchłoniętej substancji czynnej.

Ocenę przeprowadzono, mając na uwadze fakt, że jest to wniosek łączony złożony na mocy art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE. Różnice w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego są możliwe, o ile wykazano że nie wpływają na równoważność działania leczniczego produktu referencyjnego i produktu badanego. CHMP uznał, że zauważone różnice między produktem referencyjnym a produktem badanym są mało istotne, a wnioskodawca w sposób dostateczny wykazał, dlaczego nie mają one wpływu na miejscową skuteczność, bezpieczeństwo stosowania ani ogólnoustrojowe wchłanianie produktu.

Przyznając, że można dopuścić odstępstwo od wytycznych w sprawie badań równoważności mających na celu wykazanie równoważności działania leczniczego produktów stosowanych miejscowo i miejscowo działających w przewodzie pokarmowym (Guideline on the equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract, CPMP/EWP/239/95 ver. 1), jeśli jest ono odpowiednio uzasadnione, po weryfikacji wszystkich przedstawionych danych i odpowiedzi udzielonych przez wnioskodawcę CHMP stwierdził, że zwolnienie z konieczności przeprowadzenia badań klinicznych w celu wykazania równoważności działania leczniczego zostało dostatecznie umotywowane.

Stosunek korzyści do ryzyka wnioskowanego produktu leczniczego uznano za pozytywny.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę w związku z zastrzeżeniami zgłoszonymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego i w odpowiedzi na pytania zadane przez CHMP;
- Komitet uwzględnił sprawozdanie oceniające przedstawione przez (współ)sprawozdawcę;

- Zdaniem Komitetu przedstawione badania *in-vitro* i dane z piśmiennictwa wykazały w sposób dostateczny skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego.

W związku z tym Komitet uznał, że w przypadku produktu Flurbiprofen Geiser 8,75mg, aerozol do stosowania w jamie ustnej, roztwór, i nazw produktów powiązanych stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny, i w związku z tym zaleca przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I do opinii CHMP. Druk informacyjny dotyczący produktu pozostaje *zgodny* z ostateczną wersją opracowaną w ramach procedury grupy koordynacyjnej, jak wspomniano w załączniku III do opinii CHMP.