

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Sökanden Geiser Pharma S.L. lämnade in en ansökan enligt det decentraliserade förfarandet för Flurbiprofen Geiser 8,75 mg munhålespray, lösning och associerade namn (ES/H/0552/001/DC). Ansökan lämnades in enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG. Referensläkemedlet var Strefen Direct 8,75 mg munhålespray (UK/H/5072/001). Ansökan om Strefen Direct 8,75 mg munhålespray gjordes enligt artikel 8.3 i direktiv 2001/83/EG.

Den föreslagna indikationen är "smärtlindring vid lindriga till måttliga symtom på akut halsont".

Originalläkemedlet är Strepflam 8,75 sugtabletter av Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare och har varit registrerat sedan juni 2001.

Flurbiprofen tillhör klassen icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), som har smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatoriska egenskaper. Läkemedlet hämmar prostaglandinsyntesen genom en blandad hämning av enzymerna COX-1/COX-2 med viss selektivitet för COX-1.

Enligt riktlinjen "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) anses prekliniska och kliniska prövningar vara nödvändiga för att överbrygga testet till referensläkemedlet ifall definitionen av ett generiskt läkemedel inte uppfylls.

Inom ramen för en hybridansökan kan skillnader förekomma i förhållande till referensläkemedlet, så länge som dessa skillnader inte påverkar den terapeutiska likvärdigheten mellan referens- och testprodukterna.

För denna ansökan har sökanden inlämnat *in vitro*-studier för att påvisa terapeutisk likvärdighet. Inga kliniska studier har kontaktats och istället begärde sökanden ett undantag, en s.k. "biowaiver".

Baserat på *in vitro*-testerna har likvärdighet mellan referens- och testprodukterna påvisats för följande kvalitetsattribut: mängden aktiv substans i varje dos, partikelstorleken, spraymolnets geometri och spraymönstret. Det finns dock vissa kvantitativa och kvalitativa skillnader mellan produkterna vad gäller följande:

- i) koncentrationen: 17,16 mg/ml i testläkemedlet mot 16,20 mg/ml i referensläkemedlet,
- ii) mängden cyclodextriner: mängden cyclodextriner är lägre i testprodukten än i referensläkemedlet,
- iii) smakämnen: i testprodukten finns ett enda smakämne (korsbär) istället för de två smakämnena i referensläkemedlet (korsbär och mint).

Under det decentraliserade förfarandet och CMD(h):s förfarande ansåg referensmedlemsstaten (ES) att de ovan nämnda skillnaderna var minimala och saknade klinisk effekt på testproduktens effekt och säkerhet. Å andra sidan har undantaget för kliniska studier till stöd för likvärdig effekt och säkerhet ifrågasatts av en av den berörda medlemsstaten (NL) på grund av skillnaden i den aktiva substansens koncentration, den kvalitativa skillnaden i smakämnen och den kvantitativa skillnaden i cyclodextriner, som enligt deras mening potentiellt skulle kunna påverka läkemedlets effekt och säkerhet.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg munhålespray, är en icke-steroid antiinflammatorisk substans (NSAID) med smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatoriska egenskaper. Läkemedlet hämmar prostaglandinsyntesen genom en blandad hämning av enzymerna COX-1/COX-2 med viss selektivitet för COX-1. Den föreslagna indikationen är kortvarig symtomlindring av halsont.

Påvisande av terapeutisk likvärdighet har hävdats enbart baserat på *in vitro*-data. Sökanden har begärt ett undantag för nödvändigheten att utföra kliniska studier.

Testprodukten har vissa kvantitativa och kvalitativa skillnader jämfört med referensprodukten, dvs.

i) skillnad i koncentration: 17,16 mg/ml i testprodukten mot 16,20 mg/ml i referensläkemedlet (0,096 procents skillnad i innehåll av läkemedelssubstans i vikt/volym),

ii) lägre mängd cyklodextriner,

iii) ett smakämne mindre: i testprodukten finns ett enda smakämne (körsbär) istället för de två smakämnena i referensprodukten (körsbär och mint).

Den aktuella hänskjutningen inleddes eftersom undantaget för kliniska studier inte överensstämmer med "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) och eftersom skillnaderna kan påverka testproduktens kliniska prestanda.

Resultaten från sökandens *in-vitro*-tester har uppvisat likvärdighet i de undersökta avgörande kvalitetsattributen (innehållet i enstaka spraypuffar, droppstorlekarnas fördelning, läkemedlets små partiklar, spraymönstret, spraymolnets geometri och laddning), vilket tyder på att de kvantitativa och kvalitativa skillnaderna mellan referens- och testläkemedlen inte påverkar spraydeponeringen på verkningsstället (munhålan).

Vidare betonades det att originalläkemedlet har uppvisat bioekvivalens mellan munhålesprayen (Strefen Direct 8,75 mg munhålespray) och sugtablettarna (Strepflam 8,75 mg sugtabletter), för vilka det finns mer signifikanta sammansättningsskillnader. De publicerade uppgifterna visar dessutom tydligt att helt olika sammansättningar av flurbiprofen (t.ex. sugtabletter, granulat och spray) använda i munhålan har uppvisat bioekvivalens. Om bioekvivalens har fastställts mellan så olika sammansättningar, kommer inte de minimala skillnaderna i det aktuella fallet att påverka testproduktens farmakokinetiska och kliniska profil. Denna motivering accepterades av CHMP.

Vad gäller de olika koncentrationerna (17,16 mg/ml mot 16,20 mg/ml) noterades det att de olika sprayvolymerna (0,17 ml mot 0,18 ml) gör att den tillförda dosen till slut är densamma. Denna minimala koncentrationsskillnad (5,93 procent) förväntas minska ännu mer genom den saliv som finns i munnen. Därutöver är flurbiprofen ett högerpermeabelt och passivt absorberat läkemedel, där permeabiliteten inte ändras av en skillnad i koncentrationen. Därför betraktas denna koncentrationsskillnad som insignifikant och kliniskt irrelevant, med tanke på att samma dos till slut administreras lokalt.

CHMP fann dessutom att den avvikande mängden cyklodextriner inte väcker några farhågor. För det första är den lägre mängden cyklodextriner att föredra ur säkerhetssynpunkt. För det andra binds flurbiprofen måttligt till cyklodextrinerna, och frisättningen av den aktiva substansen sker direkt när den kommer i kontakt med munhåleslemhinnan. Enligt litteraturredata (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) uppvisade olika sammansättningar av flurbiprofen (spray och sugtabletter) jämförbara effekt- och säkerhetsprofiler, trots avsaknaden av cyklodextriner i sugtablettarna, vilket även beaktades.

Borttagningen av ett eller flera smakämnen från sammansättningen hade diskuterats som en faktor som potentiellt skulle kunna påverka salivproduktionen och leda till ett icke likvärdigt bidrag till den lokala effekten. CHMP fann att mintsmaakens borttagning kan betraktas som kliniskt irrelevant i just detta fall. Salivproduktionen bidrar inte på något relevant sätt till den buccala sprayens *in vivo*-prestanda, eftersom det huvudsakliga innehållet i sprayen sväljs ner genom den kväljningsreflex som sprayen orsakar i halsen, utan att någonsin påverkas av salivproduktionen. I det hypotetiska fallet av en skillnad i mängden producerad saliv skulle detta därför inte påverka den absorberade mängden aktiv substans.

Bedömningen utfördes mot bakgrund av att detta är en hybridansökan enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG. Skillnader kan förekomma i förhållande till referensläkemedlet så länge det visas att dessa skillnader inte påverkar den terapeutiska likvärdigheten mellan referens- och testprodukten. CHMP fann att de noterade skillnaderna mellan referens- och testprodukten är minimala och att sökanden tillräckligt visat varför dessa skillnader inte påverkar produktens lokala effekt, säkerhet eller systemiska absorption.

Efter att ha konstaterat att avvikelser kan accepteras från riktlinjen "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) om de har motiverats på lämpligt sätt och efter att ha granskat alla uppgifter och svar som lämnats in av sökanden, fann CHMP att undantaget för de kliniska prövningarna för att påvisa terapeutisk likvärdighet är tillräckligt styrkt.

Nytta-riskförhållandet för det tillämpade läkemedlet anses vara positivt.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan och de frågor som CHMP ställt.
- Kommittén har beaktat (med-)rapportörens utredningsprotokoll.
- Kommittén fann att de inlämnade *in vitro*-studierna och bibliografiska uppgifterna tillräckligt påvisar läkemedlets säkerhet och effekt.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Flurbiprofen Geiser 8,75 mg munhålespray, lösning och associerade namn är gynnsamt och förordar därför godkännande för försäljning av de läkemedel som anges i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i enlighet med den slutgiltiga version som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande, som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.