

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le demandeur, Geiser Pharma S.L., a soumis une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure décentralisée pour Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, solution pour pulvérisation buccale et noms associés (ES/H/0552/001/DC). La demande a été soumise au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE. Le médicament de référence était Strefen Direct 8,75 mg, solution pour pulvérisation buccale (UK/H/5072/001). La demande concernant Strefen Direct 8,75 mg, solution pour pulvérisation buccale a été introduite au titre de l'article 8, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE.

L'indication proposée est le «soulagement de la douleur associée aux symptômes légers à modérés des maux de gorge aigus».

Le médicament d'origine est Strepflam 8,75 Lozenges de Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, qui est enregistré depuis juin 2001.

Le flurbiprofène appartient à la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui ont des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le médicament inhibe la synthèse des prostaglandines par inhibition mixte des enzymes COX-1/COX-2 avec une certaine sélectivité pour la COX-1.

Conformément aux lignes directrices concernant les études d'équivalence pour la démonstration de l'équivalence thérapeutique des médicaments à application locale qui agissent localement dans le tractus gastro-intestinal (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), des essais précliniques et cliniques sont jugés nécessaires afin de relier le médicament d'essai au médicament de référence lorsque la définition d'un médicament générique n'est pas respectée.

Des différences par rapport au médicament de référence sont possibles dans le cadre d'une demande hybride, pour autant que ces différences n'affectent pas l'équivalence thérapeutique entre le médicament de référence et le médicament d'essai.

Pour cette demande, le demandeur a soumis des études in vitro afin de démontrer l'équivalence thérapeutique. Aucune étude clinique n'a été réalisée et le demandeur a plutôt demandé une biodérogation.

Sur la base des essais in vitro, l'équivalence a été démontrée entre le médicament de référence et le médicament d'essai en ce qui concerne les caractéristiques essentielles pour la qualité suivantes: la quantité de substance active dans chaque dose, la taille des particules, la géométrie du panache formé et le profil de pulvérisation. Toutefois, il existe quelques différences quantitatives et qualitatives entre les médicaments qui concernent:

- i) la concentration: 17,16 mg/mL dans le médicament d'essai, contre 16,20 mg/mL dans le médicament de référence;
- ii) la quantité de cyclodextrines: la quantité de cyclodextrines dans le médicament d'essai est inférieure à celle du médicament de référence;
- iii) les arômes: dans le médicament d'essai, un arôme est utilisé (cerise) tandis que deux arômes sont utilisés dans le médicament de référence (cerise et menthe).

Au cours de la procédure décentralisée (PDC) et de la procédure du CMDh, l'État membre de référence (EMR), l'Espagne, a considéré que les différences mentionnées ci-dessus étaient mineures et sans impact clinique sur l'efficacité et la sécurité du médicament d'essai. D'autre part, l'un des États membres concernés (EMC), les Pays-Bas, a remis en question la dérogation d'études cliniques soutenant des efficacités et des sécurités équivalentes, car les différences relatives à la concentration

de la substance active, la qualité des arômes et la quantité de cyclodextrines pourraient, selon lui, avoir un impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, solution pour pulvérisation buccale, est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Le médicament inhibe la synthèse des prostaglandines par inhibition mixte des enzymes COX-1/COX-2 avec une certaine sélectivité pour la COX-1. L'indication proposée est le soulagement symptomatique à court terme du mal de gorge.

L'équivalence thérapeutique a été démontrée sur la base de données in vitro uniquement. Le demandeur a sollicité une dérogation à l'obligation de mener des études cliniques.

Le médicament d'essai présente quelques différences quantitatives et qualitatives par rapport au médicament de référence, à savoir:

- i) une concentration différente: 17,16 mg/mL dans le médicament d'essai, contre 16,20 mg/mL dans le médicament de référence (différence de 0,096 % du contenu de substance médicamenteuse en poids/volume);
- ii) une quantité plus faible de cyclodextrines;
- iii) un arôme en moins: dans le médicament d'essai, un arôme est utilisé (cerise) tandis que deux arômes sont utilisés dans le médicament de référence (cerise et menthe).

La présente saisine a été motivée par le fait que la dérogation à des études cliniques n'est pas conforme aux «Lignes directrices concernant les études d'équivalence pour la démonstration de l'équivalence thérapeutique des médicaments à application locale qui agissent localement dans le tractus gastro-intestinal» (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) et que les différences observées peuvent affecter les performances cliniques du médicament d'essai.

Les résultats des essais in vitro effectués par le demandeur ont démontré l'équivalence des caractéristiques essentielles pour la qualité qui ont été soumises aux essais (contenu d'un seul actionnement, distribution des tailles des gouttelettes, petites particules du médicament, profil de pulvérisation, géométrie du panache formé et amorçage), ce qui suggère que les différences quantitatives et qualitatives entre le médicament de référence et le médicament à l'essai ne modifient pas le dépôt de la pulvérisation au site d'action (la cavité buccale).

En outre, il a été souligné que l'auteur a démontré la bioéquivalence entre la solution pour pulvérisation buccale (Strefen Direct 8,75 mg, solution pour pulvérisation buccale) et les pastilles (Strepflam 8,75 mg Lozenges), pour lesquelles des différences de formulation plus significatives existent. De plus, les données publiées soulignent que des formulations complètement différentes de flurbiprofène (p. ex., pastilles, granulés et aérosol) appliquées à la cavité buccale ont démontré une bioéquivalence. Si la bioéquivalence a été établie entre ces différentes formulations, les différences mineures qui nous intéressent ici n'affecteront pas le profil pharmacocinétique et clinique du médicament d'essai. Cette justification a été acceptée par le CHMP.

En ce qui concerne les différentes concentrations (17,16 mg/mL contre 16,20 mg/mL), il a été noté qu'en raison des différents volumes pulvérisés (0,17 mL contre 0,18 mL), la dose administrée est finalement la même. Cette différence mineure de concentration (5,93 %) est censée être encore plus réduite par la présence de salive dans la bouche. De plus, le flurbiprofène est un médicament hautement perméable et absorbé passivement, dont la perméabilité n'est pas modifiée par une différence de concentration. Par conséquent, cette différence de concentration est considérée comme

insignifiante et non pertinente sur le plan clinique, compte tenu du fait que, finalement, la même dose est administrée localement.

Le CHMP a également considéré que la quantité différente de cyclodextrines n'est pas préoccupante. Tout d'abord, une quantité plus faible de cyclodextrines est préférable du point de vue de la sécurité. Deuxièmement, le flurbiprofène est modérément lié aux cyclodextrines et la libération de la substance active est immédiate lorsqu'elle entre en contact avec la membrane buccale. Les données de la littérature (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) démontrent que différentes formulations de flurbiprofène (aérosol et pastilles) présentaient des profils d'efficacité et de sécurité comparables, malgré l'absence de cyclodextrines dans les pastilles, et ont été également prises en compte.

L'élimination de l'un des arômes de la formulation a été discutée comme un facteur susceptible d'affecter la sécrétion de salive et d'entraîner une contribution inégale à l'action locale. Le CHMP a estimé que l'élimination de l'arôme de menthe n'est pas considérée comme cliniquement pertinente dans ce cas particulier. La sécrétion de salive ne joue pas un rôle important dans la performance in vivo du spray buccal puisque la majeure partie du contenu du spray est avalée grâce au réflexe laryngé provoqué par l'impact du spray dans la gorge, sans qu'à aucun moment il n'y ait d'influence par la sécrétion de salive. Ainsi, dans le scénario hypothétique d'une différence dans la quantité de salive produite, cela n'aurait pas d'impact sur la quantité de substance active absorbée.

L'évaluation a été effectuée en gardant à l'esprit qu'il s'agit d'une demande hybride au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE. Des différences par rapport au médicament de référence sont possibles, pour autant qu'il soit démontré que ces différences n'affectent pas l'équivalence thérapeutique entre le médicament de référence et le médicament d'essai. Le CHMP a considéré que les différences notées entre le médicament de référence et le médicament d'essai sont mineures et que le demandeur a suffisamment démontré pourquoi ces différences n'affectent pas l'efficacité locale, la sécurité ou l'absorption systémique du médicament.

Le CHMP a reconnu que des écarts par rapport aux lignes directrices concernant les études d'équivalence pour la démonstration de l'équivalence thérapeutique des médicaments à application locale qui agissent localement dans le tractus gastro-intestinal (CSP/EWP/239/95 Rev.1) peuvent être acceptés s'ils sont dûment justifiés. Il a également examiné toutes les données soumises et les réponses fournies par le demandeur. En conséquence, il a considéré que la dérogation de l'essai clinique pour démontrer l'équivalence thérapeutique a été suffisamment justifiée.

Le rapport bénéfice-risque du médicament ayant fait l'objet d'une demande est donc considéré comme favorable.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné la totalité des données soumises par le demandeur en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique ainsi que les questions posées par le CHMP;
- le comité a tenu compte du rapport d'évaluation du (co)rapporteur;
- le comité était d'avis que les études in vitro et les données bibliographiques fournies démontrent suffisamment la sécurité et l'efficacité du médicament.

Le comité estime, en conséquence, que le rapport bénéfice/risque de Flurbiprofen Geiser 8,75 mg, solution pour pulvérisation buccale et noms associés est favorable et recommande donc l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.