

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A kérelmező, a Geiser Pharma S.L. kérelmet nyújtott be decentralizált eljárás keretében a Flurbiprofen Geiser 8,75 mg szájnyálkahártyán alkalmazott oldatos spray és kapcsolódó nevek vonatkozásában (ES/H/0552/001/DC). A kérelmet a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint nyújtották be. A referencia-gyógyszer a Strefen Direct 8,75 mg szájnyálkahártyán alkalmazott spray volt (UK/H/5072/001). A Strefen Direct 8,75 mg szájnyálkahártyán alkalmazott spray-re vonatkozó kérelmet a 2001/83/EK irányelv 8. cikkének (3) bekezdése szerint terjesztették be.

A javasolt indikáció a „fájdalomcsillapítás akut torokfájás enyhe vagy közepesen súlyos tüneteinek esetén” volt.

Az originális gyógyszer a Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare terméke, a Strepflam 8,75 szopogató tableta volt, amelyet 2001. júniusban engedélyeztek.

A flurbiprofén a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID) osztályába tartozik, amelyek fájdalomcsillapító, lázcsillapító és gyulladáscsökkentő tulajdonsággal bírnak. A gyógyszer a prosztaglandinok szintézisét gátolja a COX-1/COX-2 enzimek kevert gátlása révén, bizonyos mértékű szelektivitással a COX-1 iránt.

A gyomor-bélrendszerben helyileg alkalmazott, helyi hatást kiváltó készítmények terápiás egyenértékűségének igazolására végzett egyenértékűségi vizsgálatokról szóló iránymutatás (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) alapján szükség van preklinikai és klinikai vizsgálatokra annak érdekében, hogy áthidalják a referencia-gyógyszerrel szembeni tesztet, amennyiben a generikus gyógyszer definíciója nem teljesül.

Egy hibrid alkalmazás kontextusában lehetnek különbségek a referencia-gyógyszerhez képest, amíg ezek a különbségek nem befolyásolják a terápiás egyenértékűséget a referencia-gyógyszer és a vizsgálati gyógyszer között.

Ehhez a kérelemhez a kérelmező *in vitro* vizsgálatokat nyújtott be a terápiás egyenértékűség igazolására. Klinikai vizsgálatokat nem végeztek, ehelyett a kérelmező a biológiai vizsgálatok elvégzése alóli mentességet kért.

Az *in vitro* tesztek alapján igazolták az egyenértékűséget a referencia-gyógyszer és a vizsgálati készítmény között a következő minőségi jellemzők tekintetében: hatóanyag mennyisége egy adagban, részecskeméret, a permet geometriája és a spray mintázata. Ugyanakkor a készítmények között mennyiségi és minőségi eltérések figyelhetők meg az alábbiakkal kapcsolatosan:

i) koncentráció: 17,16 mg/ml a vizsgálati gyógyszerben, illetve 16,20 mg/ml a referencia-gyógyszerben;

ii) ciklodextrinek mennyisége: a referencia-gyógyszerhez képest a vizsgálati készítményben alacsonyabb a ciklodextrinek mennyisége;

iii) ízesítés: a referencia-gyógyszer kétféle ízesítése (cseresznye és menta) helyett a vizsgálati készítményben egyféle ízesítést (cseresznye) alkalmaztak.

A decentralizált eljárás és a CMDh eljárás során a referencia tagállam (Spanyolország) úgy ítélte meg, hogy a fent említett különbségek kismértékűek voltak és klinikailag nem befolyásolták a vizsgálati készítmény hatásosságát és biztonságosságát. Másrészről az érintett tagállamok egyike (Hollandia) megkérdőjelezte az egyenértékű hatásosságát és biztonságosságát alátámasztó klinikai vizsgálatok alóli mentességet, mivel véleménye szerint a hatóanyag eltérő koncentrációja, az ízesítés kvalitatív eltérése és a ciklodextrinek kvantitatív különbözősége potenciálisan befolyásolhatja a gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát.

## A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A Flurbiprofen Geiser 8,75 mg szájnyalvakahártyán alkalmazott spray egy nem szteroid gyulladásgátló szer (NSAID) fájdalomcsillapító, lázcsillapító és gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal. A gyógyszer a prosztaglandinok szintézisét gátolja a COX-1/COX-2 enzimek kevert gátlása révén, bizonyos mértékű szelektivitással a COX-1 iránt. A torokfájás rövid távú tüneti csillapítása képezi a javasolt indikációt.

Azt állították, hogy igazolták a terápiás egyenértékűséget kizárólag *in vitro* adatok alapján. A kérelmező mentességet kért a klinikai vizsgálatok elvégzésének szükségessége alól.

A vizsgálati készítmény és a referencia-gyógyszer között mennyiségi és minőségi eltérések állnak fenn, mégpedig:

i) különböző koncentráció: 17,16 mg/ml a vizsgálati készítményben, illetve 16,20 mg/ml a referencia-gyógyszerben (0,096%-os különbség a gyógyszer-tartalomban tömegre/térfogatra)

ii) ciklodextrinek mennyisége kisebb

iii) egy ízesítéssel kevesebb: a referencia-gyógyszer kétféle ízesítése (cseresznye és menta) helyett a vizsgálati készítményben egyféle ízesítést (cseresznye) alkalmaztak

A jelen betérjesztést azért kezdeményezték, mert a klinikai vizsgálatok alóli mentesség nincs összhangban a „Gyomor-bélrendszerben helyileg alkalmazott, helyi hatást kiváltó készítmények terápiás egyenértékűségének igazolására szolgáló egyenértékűségi vizsgálatokról szóló iránymutatással” (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), illetve a különbségek befolyásolhatják a vizsgálati készítmény klinikai teljesítményét.

A kérelmező által elvégzett *in vitro* tesztek igazolták az egyenértékűséget a vizsgált kritikus minőségi tulajdonságok tekintetében (egy befújás tartalma, cseppméret-eloszlás, gyógyszer kis részecskék, spray mintázat, permet geometria és első kifújás), ami arra utal, hogy a referencia-gyógyszer és a vizsgálati készítmény közötti, mennyiségi és minőségi különbségek nem befolyásolják a spray lerakódását a hatás helyén (a szájüregben).

Ezenfelül hangsúlyozták, hogy az originális gyógyszer tekintetében igazolták a biológiai egyenértékűséget a szájnyalvakahártyán alkalmazott spray (Strefen Direct 8,75 mg szájnyalvakahártyán alkalmazott spray) és a szopogató tableta (Strepflam 8,75 mg szopogató tableta) között, amelyeknél jelentősebb gyógyszerformabeli eltérések állnak fenn. Emellett a közzétett bizonyítékok megerősítik, hogy a flurbiprofén teljesen eltérő gyógyszerformái (pl. szopogató tableta, granulátum és spray) a szájüregben alkalmazva biológiai egyenértékűséget mutattak. Ha ilyen különböző gyógyszerformák esetén is igazolták a biológiai egyenértékűséget, a jelen esetről fennálló, apró eltérések nem fogják befolyásolni a vizsgálati készítmény farmakokinetikáját és klinikai profilját. Ezt az indoklást a CHMP elfogadta.

Az eltérő koncentrációt (17,16 mg/ml, illetve 16,20 mg/ml) illetően megjegyezték, hogy a különböző kipermetezett térfogatok (0,17 ml, illetve 0,18 ml) miatt a leadott dózis tulajdonképpen megegyezik. A koncentráció kis eltérése (5,93%) várhatóan még tovább csökken a szájüregben lévő nyálak köszönhetően. Ráadásul a flurbiprofén rendkívül permeábilis és passzív módon felszívódó gyógyszer, amelynek permeabilitását nem befolyásolja a koncentrációs különbség. Ezért a koncentrációban mutatkozó különbséget nem tartották szignifikánsnak és klinikailag relevánsnak figyelembe véve, hogy tulajdonképpen ugyanazt a dózist alkalmazzák helyileg.

A CHMP továbbá úgy vélte, hogy a ciklodextrinek eltérő mennyisége nem aggályos. Először is biztonságossági szempontból az alacsonyabb ciklodextrin-tartalom kedvezőbb. Másodszor a flurbiprofén közepes mértékben kötődik a ciklodextrinekhez és a hatóanyag felszabadulása azonnali,

amint érintkezésbe kerül a szájnyálkahártyával. A szakirodalmi adatok (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) azt igazolják, hogy a flurbiprofén különböző gyógyszerformái (spray és szopogató tableta) hasonló hatásosságot és biztonságossági profilt mutatnak annak ellenére, hogy a szopogató tablettákban nincsenek ciklodextrinek, és ezt szintén figyelembe vették.

Megvitatták, hogy az egyik ízesítés eltávolítása a gyógyszerből egy olyan tényező, amely potenciálisan hatással lehet a nyáleválasztásra, aminek eredményeként a helyi hatás eloszlása egyenetlenné válik. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a menta ízesítés eltávolítása klinikailag irreleváns ebben a speciális esetben. A nyáleválasztásnak nincs releváns szerepe a szájnyálkahártyán alkalmazott spray *in vivo* teljesítőképességében, mivel a spray tartalmának legnagyobb részét a beteg lenyeli a garatra kerülő spray hatása által kiváltott reflex következtében, és nincs idő arra, hogy hatással legyen erre a nyáleválasztás. Így abban a hipotetikus esetben, amikor a termelt nyál mennyisége eltérő, ez nem befolyásolná a hatóanyag felszívódott mennyiségét.

Az értékelést annak szem előtt tartásával végezték, hogy ez egy hibrid kérelem a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint. Lehetnek különbségek a referencia-gyógyszerhez képest, amíg bizonyított, hogy ezek a különbségek nem befolyásolják a terápiás egyenértékűséget a referencia-gyógyszer és a vizsgálati gyógyszer között. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a referencia-gyógyszer és a vizsgálati készítmény közötti különbségek csekélyek, és a kérelmező kellőképpen igazolta, hogy ezek az eltérések miért nem befolyásolják a helyi hatásosságot, biztonságosságot vagy a készítmény szisztémás felszívódását.

Elismerve, hogy a gyomor-bélrendszerben helyileg alkalmazott, helyi hatást kiváltó készítmények terápiás egyenértékűségének igazolására szolgáló egyenértékűségi vizsgálatokról szóló iránymutatástól (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) való eltérések elfogadhatók lehetnek, amennyiben megfelelően indokolják azokat, valamint a benyújtott összes adat és a kérelmező által adott válaszok áttekintését követően a CHMP úgy vélte, hogy megfelelően alátámasztott a terápiás egyenértékűség igazolását szolgáló klinikai vizsgálatok alóli mentesség.

A kérelmezett gyógyszer előny-kockázat profilja pozitív.

### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal, valamint a CHMP által feltett kérdésekkel kapcsolatban a kérelmező által benyújtott adatok összességét.
- A bizottság figyelembe vette a (társ)előadó által készített értékelő jelentést.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a benyújtott *in vitro* vizsgálatok és szakirodalmi adatok kellően bizonyítják a gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát.

Ennek következtében a bizottság a Flurbiprofen Geiser 8,75 mg szájnyálkahártyán alkalmazott oldatos spray és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilját kedvezőnek tekinti, ezért javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.