

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Solicitantul Geiser Pharma S.L. a depus, în conformitate cu procedura descentralizată, o cerere referitoare la Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray bucofaringian, soluție și denumirile asociate (ES/H/0552/001/DC). Cererea a fost prezentată în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE. Medicamentul de referință este Strefen Direct 8,75 mg spray bucofaringian (UK/H/5072/001). Cererea referitoare la Strefen Direct 8,75 mg spray bucofaringian a fost prezentată în temeiul articolului 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE.

Indicația propusă este „ameliorarea durerii în simptomele ușoare până la moderate ale durerii acute în gât”.

Medicamentul original este Strepflam 8,75 pastile comercializat de Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, care este înregistrat din iunie 2001.

Flurbiprofenul aparține clasei de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) care au proprietăți analgezice, antipiretice și antiinflamatoare. Medicamentul inhibă sinteza prostaglandinelor printr-o inhibare mixtă a enzimelor COX-1/COX-2, cu o anumită selectivitate pentru COX-1.

Conform Ghidului privind studiile de echivalență pentru demonstrarea echivalenței terapeutice a medicamentelor cu aplicare locală și acțiune locală la nivelul tractului gastrointestinal (CPMP/EWP/239/95 Rev.1), în cazul în care nu se întrunesc condițiile pentru definirea ca medicament generic se consideră a fi necesare studii preclinice și clinice care să coreleze medicamentul testat cu medicamentul de referință.

În contextul unei cereri hibride, sunt acceptabile diferențe față de medicamentul de referință, cu condiția ca aceste diferențe să nu afecteze echivalența terapeutică dintre medicamentul de referință și medicamentul testat.

În scopul acestei cereri, solicitantul a transmis studii *in-vitro* pentru a demonstra echivalența terapeutică. Nu au fost realizate studii clinice, în schimb solicitantul a cerut o bioderogare.

Pe baza testelor *in-vitro*, a fost demonstrată echivalența între medicamentul de referință și medicamentul testat în legătură cu următoarele atribute de calitate: cantitatea de substanță activă din fiecare doză, mărimea particulelor, geometria norului și forma jetului pulverizat. Cu toate acestea, între medicamente există o serie de diferențe cantitative și calitative care privesc:

- i) concentrația: 17,16 mg/ml în medicamentul testat față de 16,20 mg/ml în medicamentul de referință;
- ii) cantitatea de ciclodextrine: cantitatea de ciclodextrine este mai mică în medicamentul testat față de cea din medicamentul de referință;
- iii) aromele: în medicamentul testat se utilizează o singură aromă (de cireșe), față de două arome în medicamentul de referință (de cireșe și de mentă).

În timpul procedurii descentralizate și al procedurii CMDh, statul membru de referință (ES) a considerat că diferențele menționate mai sus sunt minore și fără impact clinic asupra eficacității și a siguranței medicamentului testat. Pe de altă parte, derogarea de la realizarea de studii clinice menite să sprijine demonstrarea echivalenței din punctul de vedere al eficacității și al siguranței a fost pusă sub semnul întrebării de către unul din statele membre interesate (NL) pentru că, în opinia acestuia, concentrațiile diferite de substanță activă, diferența calitativă din punct de vedere al aromelor și diferența cantitativă din punct de vedere al ciclodextrinelor ar putea avea un impact asupra eficacității și siguranței medicamentului.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray bucofaringian este un antiinflamator nesteroidian (AINS) cu proprietăți analgezice, antipiretice și antiinflamatoare. Medicamentul inhibă sinteza prostaglandinelor printr-o inhibare mixtă a enzimelor COX-1/COX-2, cu o anumită selectivitate pentru COX-1. Indicația propusă este ameliorarea simptomatică pe termen scurt a durerii în gât.

Solicitantul susține că echivalența terapeutică a fost demonstrată doar pe baza datelor *in-vitro*. Solicitantul a cerut o derogare de la obligația de realizare a studiilor clinice.

Medicamentul testat prezintă o serie de diferențe cantitative și calitative față de medicamentul de referință, și anume:

- i) concentrație diferită: 17,16 mg/ml în medicamentul testat față de 16,20 mg/ml în medicamentul de referință (0,096 % diferență în conținutul de substanța din medicament în concentrația masică);
- ii) cantitate mai mică de ciclodextrine;
- iii) o aromă în minus: în medicamentul testat se utilizează o singură aromă (de cireșe), față de două arome în medicamentul de referință (de cireșe și de mentă).

Prezenta sesizare a fost declanșată din cauza faptului că derogarea de la realizarea studiilor clinice nu este conformă cu „Ghidul privind studiile de echivalență pentru demonstrarea echivalenței terapeutice a medicamentelor cu aplicare locală și acțiune locală la nivelul tractul gastrointestinal” (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) și a faptului că diferențele pot afecta performanța clinică a medicamentului testat.

Rezultatele obținute la testele *in-vitro* realizate de solicitant au demonstrat echivalența atributelor critice de calitate care au fost testate (conținutul eliberat la o singură acționare, distribuția picăturilor în funcție de mărime, particulele mici de medicament, forma jetului pulverizat, geometria norului și amorsarea), sugerând că diferențele cantitative și calitative dintre medicamentul de referință și medicamentul testat nu afectează depunerea spray-ului la locul de acțiune (cavitatea bucală).

În plus, s-a subliniat faptul că producătorul medicamentului original a demonstrat bioechivalența între sprayul bucofaringian (Strefen Direct 8,75 mg spray bucofaringian) și pastilele (Strepflam 8,75 mg pastile), în cazul cărora există diferențe mai importante din punct de vedere al formulării. În plus, există dovezi publicate în care se evidențiază demonstrarea bioechivalenței unor formulări de flurbiprofen complet diferite (de exemplu, pastilă, granule și spray) aplicate în cavitatea bucală. Având în vedere că a fost stabilită bioechivalența între astfel de formulări diferite, diferențele minore din cazul de față nu vor afecta farmacocinetica și profilul clinic ale produsului testat. Această justificare a fost acceptată de CHMP.

În ceea ce privește concentrațiile diferite (17,16 mg/ml, față de 16,20 mg/ml), s-a reținut faptul că se pulverizează volume diferite (0,17 ml față de 0,18 ml), motiv pentru care doza eliberată este în final aceeași. Se presupune că această diferență minoră de concentrație (5,93 %) se reduce și mai mult datorită salivei existente în gură. În plus, flurbiprofenul este un medicament foarte permeabil și care se absoarbe pasiv, permeabilitatea sa nefiind afectată de diferența de concentrație. Prin urmare, se consideră că această diferență de concentrație este nesemnificativă și irelevantă din punct de vedere clinic, ținând cont de faptul că până la urmă local se administrează aceeași doză.

De asemenea, CHMP a considerat că cantitatea diferită de ciclodextrine nu reprezintă un motiv de îngrijorare. În primul rând, cantitatea mai mică de ciclodextrine este preferabilă din punct de vedere al siguranței. În al doilea rând, flurbiprofenul se leagă moderat de ciclodextrine, iar eliberarea substanței active se realizează imediat, în momentul în care intră în contact cu membrana bucală. Datele din literatura de specialitate (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) demonstrează că formulări diferite

ale flurbiprofenului (spray și pastile) au prezentat profiluri de eficacitate și siguranță comparabile, în pofida lipsei ciclodextrinelor din pastile, lucru de care s-a ținut cont de asemenea.

Eliminarea uneia dintre arome din formularea respectivă a fost discutată ca fiind un factor care ar putea afecta potențial secreția de salivă, rezultând o contribuție neuniformă la acțiunea locală. CHMP a opinat că eliminarea aromei de mentă poate fi considerată irelevantă din punct de vedere clinic în acest caz specific. Secreția de salivă nu are o contribuție relevantă la performanța *in-vivo* a sprayului bucal, întrucât cea mai mare parte a conținutului sprayului se înghite din cauza reflexului de înecare cauzat de impactul jetului pulverizat în gât, fără a exista timp suficient pentru ca spray-ul să fie afectat de secreția de salivă. Astfel, în cazul scenariului ipotetic că ar exista o diferență cantitativă de salivă produsă, aceasta nu va influența cantitatea de substanță activă absorbită.

Evaluarea s-a realizat ținând cont de faptul că aceasta este o cerere hibridă, în conformitate cu articolul 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE. Diferențele față de medicamentul de referință sunt posibile, în măsura în care se demonstrează că acestea nu afectează echivalența terapeutică între medicamentul de referință și medicamentul testat. CHMP a considerat că diferențele remarcate între medicamentul de referință și medicamentul testat sunt minore și că solicitantul a demonstrat suficient de ce aceste diferențe nu afectează eficacitatea locală, siguranța sau absorbția sistemică a medicamentului.

Admițând că abaterile de la „Ghidul privind studiile de echivalență pentru demonstrarea echivalenței terapeutice a medicamentelor cu aplicare locală și acțiune locală la nivelul tractul gastrointestinal” (CPMP/EWP/239/95 Rev.1) pot fi acceptate dacă sunt justificate în mod corespunzător și în urma analizării tuturor datelor prezentate și a răspunsurilor transmise de către solicitant, CHMP a considerat că derogarea de la realizarea studiilor clinice menite să demonstreze echivalența terapeutică a fost fundamentată în mod adecvat.

Raportul beneficiu-risc în cazul medicamentului care face obiectul cererii este considerat pozitiv.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a analizat toate datele prezentate de solicitant ca răspuns la obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică și la întrebările puse de CHMP;
- comitetul a analizat raportul de evaluare întocmit de (co)raportor;
- comitetul a considerat că studiile *in-vitro* și datele bibliografice prezentate demonstrează suficient siguranța și eficacitatea medicamentului,

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Flurbiprofen Geiser 8,75 mg spray bucofaringian, soluție și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.