

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Uchádzač, spoločnosť Geiser Pharma S.L., predložila žiadosť podľa decentralizovaného postupu pre liek Flurbiprofen Geiser 8,75 mg oromukozálny sprej, roztok a súvisiace názvy (ES/H/0552/001/DC). Žiadosť bola predložená podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES. Referenčným liekom bol Strefen Direct 8,75 mg oromukozálny sprej (UK/H/5072/001). Žiadosť pre liek Strefen Direct 8,75 mg oromukozálny sprej bola predložená podľa článku 8 ods. 3 smernice 2001/83/ES.

Navrhnutá indikácia je „zmiernenie bolesti pri miernych až stredne závažných symptómoch akútnej bolesti hrdla“.

Pôvodným liekom je Strepflam 8.75 Lozenges od spoločnosti Crookes Healthcare/Reckitt Benckiser Healthcare, ktorý je registrovaný od júna 2001.

Flurbiprofén patrí do triedy nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), ktoré majú analgetické, antipyretické a protizápalové vlastnosti. Liek inhibuje syntézu prostaglandínov zmiešanou inhibíciou enzýmov COX-1/COX-2 s väčšou selektivitou ku COX-1.

Podľa Usmernenia pre štúdie rovnocennosti na preukázanie terapeutickú rovnocennosti lokálne aplikovaných, lokálne pôsobiacich liekov v gastrointestinálnom trakte (CPMP/EWP/239/95 rev. 1) sa považujú za nevyhnutné predklinické a klinické skúšania na premostenie testovaného a referenčného lieku v prípade, že nie je splnená definícia generického lieku.

Rozdiely oproti referenčnému lieku sú možné v kontexte hybridnej žiadosti, ak tieto rozdiely neovplyvňujú terapeutickú rovnocennosť medzi referenčným a testovaným liekom.

Uchádzač predložil pre túto žiadosť *in vitro* štúdie na preukázanie terapeutickú rovnocennosti. Neboli predložené žiadne klinické štúdie a uchádzač požiadal o odstúpenie od vykonania štúdií biologickej rovnocennosti.

Na základe *in vitro* testov sa preukázala rovnocennosť medzi referenčným a testovaným liekom, pokiaľ ide o tieto atribúty kvality: množstvo účinnej látky v každej dávke, veľkosť častíc, geometria vstrelu a vzorec vstrelu. Medzi liekmi sú však určité kvantitatívne a kvalitatívne rozdiely, ktorá sa týkajú:

- i) koncentrácie: 17,16 mg/ml v testovacom lieku oproti 16,20 mg/ml v referenčnom lieku;
- ii) množstva cyklodextrínov: množstvo cyklodextrínov je nižšie v testovanom lieku ako v referenčnom lieku;
- iii) príchuť: v testovanom lieku je použitá jedna príchuť (čerešňová) namiesto dvoch príchuť použitých v referenčnom lieku (čerešňová a mäťová).

Počas decentralizovaného postupu (DCP) a postupu koordinačnej skupiny CMDh referenčný členský štát (Španielsko) usúdil, že vyššie uvedené rozdiely sú nepatrné a nemajú klinický dopad na účinnosť a bezpečnosť testovaného lieku. Na druhej strane, jeden z dotknutých členských štátov (Holandsko) spochybnil odstúpenie od klinických štúdií podporujúcich rovnocennú účinnosť a bezpečnosť, pretože rozdiel v koncentrácii účinnej látky, kvalitatívny rozdiel v príchuťach a kvantitatívny rozdiel v cyklodextrínoch by podľa neho mohol mať potenciálny dopad na účinnosť a bezpečnosť lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Flurbiprofen Geiser 8,75 mg oromukozálny sprej, je nesteroidný protizápalový liek (NSAID) s analgetickými, antipyretickými a protizápalovými vlastnosťami. Liek inhibuje syntézu prostaglandínov zmiešanou inhibíciou enzýmov COX-1/COX-2 s väčšou selektivitou ku COX-1. Navrhnutá indikácia je krátkodobé symptomatické zmiernenie bolesti hrdla.

Tvrdí sa, že terapeutická rovnocennosť je preukázaná len na základe údajov *in vitro*. Uchádzač požiadal o odstúpenie od potreby vykonať klinické štúdie.

Testovaný liek má určité kvantitatívne a kvalitatívne rozdiely v porovnaní s referenčným liekom, a to:

i) inú koncentráciu: 17,16 mg/ml v testovanom lieku oproti 16,20 mg/ml v referenčnom lieku (0,096 % rozdiel obsahu látky lieku v hmotnosti/objeme)

ii) nižšie množstvo cyklodextrínov

iii) o jednu príchuť menej: v testovanom lieku je použitá jedna príchuť (čerešňová) namiesto dvoch príchuťí použitých v referenčnom lieku (čerešňová a mäťová)

Toto postúpenie vecí bolo iniciované na základe toho, že odstúpenie od klinických štúdií nie je v súlade s „Usmernením pre štúdie rovnocennosti na preukázanie terapeutickú rovnocennosti lokálne aplikovaných, lokálne pôsobiacich liekov v gastrointestinálnom trakte“ (CPMP/EWP/239/95 rev. 1) a že tieto rozdiely môžu ovplyvniť klinickú účinnosť testovaného lieku.

Výsledky *in vitro* testov, ktoré uchádzač vykonal, dokazujú rovnocennosť v rozhodujúcich atribútoch kvality, ktoré sa testovali (obsah jedného vstreku, distribúcia veľkosti kvapôčok, malé častice lieku, vzorec vstreku, geometria vstreku a uvedenie zariadenia na podávanie lieku do činnosti), z čoho vyplýva, že kvantitatívne a kvalitatívne rozdiely medzi referenčným a testovaným liekom neovplyvňujú depozíciu spreja na mieste účinku (na bukálnej slznici v ústnej dutine).

Okrem toho sa zdôraznilo, že v prípade pôvodného lieku sa preukázala biologická rovnocennosť medzi oromukozálnym sprejom (Strefen Direct 8,75 mg oromukozálny sprej) a pastilkami (Strepflam 8,75 mg pastilky), pri ktorej existujú výraznejšie rozdiely vo formách. Uverejnené dôkazy ďalej zdôrazňujú, že v prípade úplne odlišných foriem flurbiprofénu (ako je napr. pastilka, granuly a sprej) aplikovaných do ústnej dutiny sa preukázala biologická rovnocennosť. Ak bola určená biologická rovnocennosť medzi takýmito rozdielnymi formami, menšie rozdiely v predloženej príprave neovplyvnia farmakokinetický a klinický profil testovaného lieku. Výbor CHMP prijal toto odôvodnenie.

Pokiaľ ide o odlišnú koncentráciu (17,16 mg/ml oproti 16,20 mg/ml), konštatovalo sa, že vzhľadom na odlišné vstreknuté objemy (0,17 ml oproti 0,18 ml) je podaná dávka nakoniec rovnaká. Predpokladá sa, že tento malý rozdiel v koncentrácii (5,93 %) sa dostupnými slinami v ústach zníži ešte viac. Flurbiprofén je navyše vysoko permeabilný a pasívne absorbovaný liek, ktorého permeabilitu nezmení rozdiel v koncentrácii. Tento rozdiel v koncentrácii sa preto považuje za bezvýznamný a klinicky irelevantný, pričom sa berie do úvahy, že nakoniec je lokálne podaná rovnaká dávka.

Výbor CHMP takisto usúdil, že odlišné množstvo cyklodextrínov nevyvoláva obavu. Po prvé, z bezpečnostného hľadiska sa uprednostňuje nižšie množstvo cyklodextrínov. Po druhé, flurbiprofén sa viaže na cyklodextríny v strednej miere a uvoľnenie účinnej látky je okamžité, keď sa dostane do kontaktu s bukálnou sliznicou. Údaje z literatúry (Radkova et al., 2017, Imai et al., 1988) dokazujú, že rôzne formy flurbiprofénu (sprej a pastilky) vykazovali porovnateľný profil účinnosti a bezpečnosti napriek nedostatočnému množstvu cykloextrínov v pastilkách, a takisto sa berú do úvahy.

O odstránení jednej príchuti z prípravku sa diskutovalo ako o faktore, ktorý by potenciálne mohol ovplyvniť vylučovanie slín, čo by viedlo k nerovnomernému lokálnemu účinku. Výbor CHMP usúdil, že odstránenie mäťovej príchute sa v tomto konkrétnom prípade považuje za klinicky irelevantné. Vylučovanie slín nehrá významnú úlohu v *in vivo* účinku bukálneho spreja, pretože väčšina obsahu vstreku sa prehltnie následkom potlačenia reflexu spôsobeného dopadom spreja v hrdle bez toho, aby bol ovplyvnený vylučovaním slín. Takže v hypotetickom scenári rozdielu v množstve vyprodukovaných slín by to neovplyvnilo absorbované množstvo účinnej látky.

Pri tomto posúdení sa vzalo do úvahy, že ide o hybridnú žiadosť podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/EC. Rozdiely oproti referenčnému lieku sú možné, ak sa preukáže, že tieto rozdiely neovplyvňujú terapeutickú rovnocennosť medzi referenčným a testovaným liekom. Výbor CHMP usúdil, že zaznamenané rozdiely medzi referenčným a testovaným liekom sú nepatrné a že uchádzač dostatočne preukázal, prečo tieto rozdiely neovplyvňujú lokálnu účinnosť, bezpečnosť alebo systémovú absorpciu lieku.

Kedže sa uznáva, že odchýlky od usmernenia pre štúdie rovnocennosti na preukázanie terapeutickú rovnocennosti lokálne aplikovaných, lokálne pôsobiacich liekov v gastrointestinálnom trakte (CPMP/EWP/239/95 rev. 1) by sa mohli akceptovať, ak sú dostatočne odôvodnené, výbor CHMP po preskúmaní všetkých predložených údajov a odpovedí predložených uchádzačom usúdil, že odstúpenie od klinických skúšaní na preukázanie terapeutickú rovnocennosti bolo dostatočne odôvodnené.

Pomer prínosu a rizika lieku, pre ktorý bola predložená žiadosť, sa považuje za pozitívny.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor posúdil celkové údaje, ktoré predložil uchádzač v súvislosti so vznesenými námietkami ako potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie a vzal na vedomie otázky, ktoré položil výbor CHMP,
- výbor vzal na vedomie hodnotiacu správu (spolupracujúceho) spravodajcu,
- výbor dospel k názoru, že predložené *in vitro* štúdie a bibliografické údaje dostatočne dokazujú bezpečnosť a účinnosť lieku.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Flurbiprofen Geiser 8,75 mg oromukozálny sprej, roztok a súvisiace názvy je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.