

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Proceduren vedrører en ansøgning indgivet i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, en generisk ansøgning for Ibuprofen NVT, 400 mg, bløde kapsler, og på grundlag af markedsføringstilladelsen udstedt af Litauen den 8. juni 2022. Referencelægemidlet er Nurofen Rapid 400 mg.

Under proceduren for gentagen anvendelse (RUP) rejste Spanien vigtige spørgsmål om bioækvivalens, som stadig var uløst, også under Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh). Proceduren blev derfor viderehenvist til CHMP. Den 17. november 2023 indledte Litauen denne indbringelse i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.

Ibuprofen NVT og relaterede navne er en blød kapsel indeholdende 400 mg ibuprofen. Det er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), der virker ved at forhindre syntesen af prostaglandiner, gennem kompetitiv og reversibel hæmning af de forskellige cyclooxygenase-isoformer (COX-isoformer), både på det perifere niveau og i centralnervesystemet.

Den anførte indikation af Ibuprofen NVT er: "symptomatisk lindring af milde til moderate smerter såsom hovedpine, tandsmerter, menstruationssmerter/dysmenoré, muskelsmerter (kontrakturer) eller rygsmerter, febertilstande. Dette lægemiddel er indiceret hos voksne og børn over 12 år."

Indbringelsen blev indledt på grund af uoverensstemmelse omkring den højest tilladte difference i T_{max} -medianen mellem det ansøgte lægemiddel og referencelægemidlet, Nurofen Rapid, 400 mg, bløde kapsler, for at de kan anses for bioækvivalente. I dette tilfælde var Spanien af den opfattelse, at der manglede tilstrækkelig dokumentation for det generiske lægemiddels bioækvivalens med referencelægemidlet, og at dette udgjorde en potentiel alvorlig folkesundhedsmæssig risiko og udelukkede lægemidlets godkendelse.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Efter at have gennemgået de af ansøgeren fremlagte data konkluderede CHMP, at bioækvivalensen mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlet ikke er blevet påvist.

På tidspunktet for anvendelsen af både den decentrale procedure og proceduren for gentagen anvendelse og starten på denne indbringelse identificerede den gældende lægemiddelspecifikke bioækvivalensvejledning for ibuprofen (EMA/CHMP/356876/2017) allerede T_{max} som en vigtig farmakokinetisk parameter, der skal tages i betragtning ved bioækvivalensvurderingen af orale lægemiddelformer med øjeblikkelig frigivelse indeholdende 200 mg til 800 mg ibuprofen. Navnlig foreskrev den nævnte lægemiddelspecifikke vejledning, at T_{max} mellem test- og referencelægemidlet skulle have en sammenlignelig median og et sammenligneligt interval. I det forelagte studie blev bioækvivalensen med referencelægemidlet påvist for C_{max} og AUC, men T_{max} -medianen var ikke sammenlignelig (den ene median (1,27 timer) er næsten dobbelt så høj som den anden (0,67 timer), hvilket svarer til en difference på 87,5 %). CHMP bemærkede også, at T_{max} er indikativ for absorptionshastigheden med større følsomhed end C_{max} , mens absorptionshastigheden er afgørende for virkningens indtræden og derfor klinisk relevant. En post hoc-erstatning af T_{max} -parameteren med en anden parameter – Tindtræden – kan heller ikke accepteres af CHMP af metodologiske grunde.

På baggrund af de samlede tilgængelige data er CHMP af den opfattelse, at bioækvivalensen mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlet ikke er påvist. CHMP finder derfor, at benefit/risk-forholdet for det generiske lægemiddel er negativt.

CHMP anbefaler derfor, alt efter hvad der er relevant, afslag på den ansøgning om markedsføringstilladelse, der er omfattet af proceduren for gentagen anvendelse, og suspendering af

de allerede udstedte markedsføringstilladelser. For at ophæve suspenderingen af det generiske lægemiddel påvises bioækvivalens mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlet for alle kriterier (90 % konfidensinterval: 80,00-125,00 % for AUC_{0-t} og C_{max} , sammenlignelig median (≤ 20 % difference, 80,00-125,00 %) og sammenligneligt interval for T_{max}).

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede samtlige data indsendt af ansøgeren i forbindelse med den indsigelse, der var rejst som potentiel alvorlig folkesundhedsmæssig risiko.
- Udvalget var af den opfattelse, at T_{max} -medianen for henholdsvis det generiske lægemiddel og referencelægemidlet ikke var sammenlignelige.
- Udvalget konkluderede, at de foreliggende data ikke godtgjorde bioækvivalensen af Ibuprofen NVT, 400 mg, blød kapsel, med referencelægemidlet.

Udvalget vurderer følgelig, at benefit/risk-forholdet for Ibuprofen NVT, 400 mg, bløde kapsler, ikke er positivt.

Udvalget anbefaler derfor, at ansøgningen om markedsføringstilladelse afvises, og at de eksisterende markedsføringstilladelser suspenderes.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen/-tilladelseerne er fastsat i bilag III til CHMP's udtalelse.