

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Menettely koskee direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti toimitettua rinnakkaisvalmisteen hakemusta valmistellelle Ibuprofen NVT, 400 mg, pehmeät kapselit, Liettuan 8 päivänä kesäkuuta 2022 myöntämän myyntiluvan perusteella. Viitevalmiste on Nurofen Rapid 400mg.

Toistuvaa käyttöä koskevan menettelyn aikana Espanja nosti esiin tärkeitä kysymyksiä biologisesta samanarvoisuudesta, joita ei ratkaistu myöskään tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä (ihmislääkevalmisteet, CMDh). Siksi menettely siirrettiin edelleen lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi. Liettua käynnisti 17. marraskuuta 2023 tämän lausuntopyynnön direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti.

Ibuprofen NVT (ja sen muut kauppanimet) on pehmeä kapseli, joka sisältää 400 mg ibuprofeenia. Se on ei-steroidinen tulehduskipulääke (NSAID), joka vaikuttaa estämällä prostaglandiinien synteesin erilaisten syklo-oksigenaasin (COX) isoformien kompetitiivisen ja palautuvan eston kautta sekä ääreisalueella että keskushermostossa.

Ibuprofen NVT:n ehdotettu käyttöaihe on lievän tai keskivaikean kivun, kuten päänsäryn, hammassäryn, kuukautiskipujen/dysmenorrean, lihaskipujen (kouristusten) tai selkäkipujen tai kuumetilojen, oireenmukainen hoito. Tämä lääke on tarkoitettu aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille.

Lausuntopyynnön aloittaminen perustui erilaisiin näkemyksiin siitä, mikä on hakemuksen kohteena olevan valmisteen ja viitevalmisteen, Nurofen rapid 400mg:n pehmeiden kapseleiden, mediaani- T_{max} -arvon hyväksyttävä ero, jotta niitä voitaisiin pitää biologisesti samanarvoisina. Espanjan kantana oli, että rinnakkaisvalmisteen ja viitevalmisteen biologisesta samanarvoisuudesta puuttuvan riittävän näytön takia oli olemassa mahdollinen vakava kansanterveydellinen riski, joka estää myyntiluvan myöntämisen lääkevalmistelle.

Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Tutkittuaan hakijan toimittamat tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että rinnakkaisvalmisteen ja viitevalmisteen biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu.

Sekä hajautettua että toistuvaa käyttöä koskevien menettelyjen soveltamisen aikaan ja tämän lausuntomenettelyn alussa voimassa olleissa ibuprofeenin valmistekohtaisissa biologista samanarvoisuutta koskevissa ohjeissa (EMA/CHMP/356876/2017) T_{max} on katsottu tärkeäksi farmakokineettiseksi (PK) parametriksi, joka on otettava huomioon arvioitaessa suun kautta otettavien välittömästi vapautuvien lääkemuuotojen, jotka sisältävät 200–800 mg ibuprofeenia, biologista samanarvoisuutta. Kyseisissä tuotekohtaisissa ohjeissa edellytettiin erityisesti, että testattavan tuotteen ja vertailutuotteen T_{max} -arvolla on vertailukelpoinen mediaani ja vaihteluväli. Toimitetussa tutkimuksessa osoitettiin, että biologinen samanarvoisuus viitevalmisteeseen verrattuna oli osoitettu mediaani- C_{max} :n ja AUC-arvojen osalta, mutta T_{max} -arvo ei ollut vertailukelpoinen (mediaani (1,27 h) on lähes kaksinkertainen toiseen mediaaniarvoon nähden (0,67 h), mikä tarkoittaa 87,5 prosentin eroa). Lääkevalmistekomitea totesi myös, että T_{max} osoittaa imeytymisnopeuden tarkemmin kuin C_{max} . Imeytymisnopeus määrittää vaikutuksen alkamisen ja sillä on siten kliinisesti merkitystä. Lääkevalmistekomitea ei myöskään hyväksy metodologisista syistä T_{max} -parametrin korvaamista jälkikäteen toisella parametrilla (T_{onset}).

Kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että rinnakkaisvalmisteen ja viitevalmisteen välistä biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, ja siksi se pitää rinnakkaisvalmisteen hyöty-riskisuhdetta negatiivisena.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee soveltuvin osin, että toistuvaa käyttöä koskevan menettelyn kohteena oleva myyntilupahakemus hylätään ja jo myönnettyt myyntiluvat keskeytetään.

Myyntiluvan keskeyttämisen kumoamiseksi rinnakkaisvalmisteen ja viitevalmisteen välisen biologisen samanarvoisuuden osoittaminen koskee kaikkia kriteerejä (90 %:n luottamusväli: 80,00–125,00 % AUC_{0-t} :n ja C_{max} :n osalta; vertailukelpoinen mediaani (≤ 20 prosentin ero, 80,00–125,00 %) sekä vaihteluväli T_{max} :n osalta).

CHMP:n lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea käsitteli direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntopyynnön.
- Komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia tietoja, jotka liittyivät esitettyihin, mahdollista vakavaa kansanterveydellistä riskiä koskeviin vastalauseisiin.
- Komitea katsoi, että rinnakkaisvalmisteen ja viitevalmisteen mediaani- T_{max} eivät olleet verrattavissa toisiinsa.
- Komitea totesi, että käytettävissä olevat tiedot eivät osoittaneet Ibuprofen NVT 400mg:n pehmeän kapselin biologista samanarvoisuutta viitevalmisteseen nähden.

Näin ollen komitea katsoo, että valmisteen Ibuprofen NVT 400mg pehmeät kapselit hyöty-riskisuhde ei ole suotuista.

Näin ollen komitea suosittelee myyntilupahakemuksen hylkäämistä ja nykyisten myyntilupien keskeyttämistä.

Ehto myyntiluvan (myyntilupien) keskeyttämisen kumoamiselle esitetään lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.