

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Ibuprofène est un dérivé de l'acide propionique possédant une action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique. Les effets thérapeutiques du médicament résulteraient de son effet inhibiteur de l'enzyme cyclooxygénase, ce qui entraîne une réduction prononcée de la synthèse de prostaglandine.

Ibuprofène (en intraveineuse) est indiqué chez l'adulte

- dans le traitement symptomatique à court terme de douleurs modérées aiguës et
- dans le traitement symptomatique à court terme de la fièvre,

lorsque l'administration par voie intraveineuse (IV) est cliniquement justifiée et lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas envisageables.

Contexte du dossier et de la procédure décentralisée (DCP)

La procédure concerne une demande hybride pour une autorisation de mise sur le marché pour Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion en intraveineuse, en vertu de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE. Le médicament de référence est Espidifen 400 mg, granulés pour solution orale, de Zambon, S.A.U, autorisé en Espagne le 3 décembre 2006, et entre temps retiré du marché le 26 mai 2014.

La demande formulée dans le cadre de l'article 10, paragraphe 3, pour Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, a été soumise afin de présenter une forme pharmaceutique, une voie d'administration et une indication thérapeutique différentes par rapport au médicament de référence de l'UE.

Dans cette demande, le demandeur a fait référence à un autre ibuprofène 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, qui a également été autorisé conformément à l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, et contenant le même médicament de référence qu'Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion. Dans le cadre de la demande relative au produit autorisé, un lien a été établi avec le médicament de référence (Espidifen, granulés pour solution orale) grâce à une étude de bioéquivalence (BE)

Aucune étude comparative de biodisponibilité visant à comparer Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion au médicament de référence de l'UE n'a été menée.

Pour étayer l'efficacité et l'innocuité d'Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, le demandeur a également soumis de nombreuses publications sur les préparations d'ibuprofène pour administration par voie intraveineuse, en particulier sur le produit Caldolor (produit à base d'ibuprofène pour administration par voie intraveineuse autorisé aux États-Unis en 2009).

Le RCP proposé pour Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, est cohérent (par exemple, indications, durée de la perfusion) avec les RCP d'autres formulations d'Ibuprofène pour administration par voie intraveineuse. Dans le RCP, les dernières informations publiées sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments contenant de l'ibuprofène ont été prises en compte.

À propos des motivations du refus de la demande d'autorisation de mise sur le marché émises par l'État membre ayant soulevé une objection

L'État membre (EM) qui a soulevé une objection, les Pays-Bas (NL), a estimé qu'un rapport bénéfices/risques positif n'avait pas été établi pour le produit pour lequel la demande est réalisée en raison de lacunes dans les données permettant de faire le lien entre Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, et le médicament de référence. Par conséquent, aucune garantie concernant la possibilité de se baser sur les données pertinentes dans le dossier du produit de référence n'a pu être

établie. En conséquence, les données précliniques et cliniques concernant la substance active ibuprofène, telles que fournies dans le dossier du demandeur, doivent être considérées comme insuffisantes. Les Pays-Bas ont procédé à une demande de saisine auprès du Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées – Humain (CMDh). Aucun accord n'ayant pu être atteint au cours de la procédure du CMDh, la question non résolue, considérée comme un risque potentiel grave pour la santé publique (PSRPH) par les Pays-Bas, a été renvoyée au CHMP.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

La substance active d'Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, est l'ibuprofène, une substance bien connue dont l'administration par voie orale en contexte clinique dans l'UE remonte à plus de 50 ans; elle est disponible sans ordonnance depuis plus de 30 ans dans de nombreux pays pour le traitement d'un certain nombre de maladies spontanément résolutive, dont le traitement symptomatique des douleurs et fièvres légères à modérées. L'ibuprofène présente une large gamme thérapeutique, entre 10 et 50 microgrammes/mL, la concentration sérique toxique étant > 100 microgrammes/mL.

L'utilisation de l'ibuprofène en milieu hospitalier ou postopératoire était auparavant limitée en raison de l'absence d'une formulation pour administration par voie parentérale disponible sur le marché. Toutefois, plusieurs solutions pour perfusion contenant de l'ibuprofène sont disponibles dans l'UE.

La demande formulée dans le cadre de l'article 10, paragraphe 3, pour Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, a été soumise afin de présenter une forme pharmaceutique, une voie d'administration et des indications différentes par rapport au médicament de référence de l'UE. Il est nécessaire d'établir un lien avec le médicament de référence afin de pouvoir se baser sur les résultats appropriés des essais précliniques et cliniques obtenus avec ledit médicament de référence. Cependant, en raison de la voie d'administration différente (voie intraveineuse contre voie orale), les études comparatives de biodisponibilité offrent peu d'informations sur l'innocuité et l'efficacité et, par conséquent, doivent être étayées par des données supplémentaires.

Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, a été conçu pour être chimiquement, thérapeutiquement et fonctionnellement équivalent aux autres solutions pour perfusion contenant de l'ibuprofène déjà autorisées dans l'UE. Il a été démontré que les excipients d'Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, ne devraient pas affecter l'absorption de l'ibuprofène et ces produits sont administrés sur une période identique (perfusion de 30 minutes). Au vu de la composition similaire des différentes solutions pour administration par voie intraveineuse, et compte tenu de la ligne directrice sur l'étude de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**) où il est stipulé qu'une étude de bioéquivalence n'est généralement pas requise dans ce cas, aucune étude complémentaire n'est considérée comme nécessaire dans le cadre de la présente demande.

Le demandeur a fourni des données publiées qui montrent qu'avec un temps de perfusion ajusté à 30 minutes, la C_{max} et l'ASC sont tout à fait dans les limites acceptables (80 - 125 %) pour un IC à 90 % lorsqu'une solution pour administration intraveineuse est comparée au médicament de référence (c.-à-d. Espidifen 400 mg, granulés pour solution orale, Zambon). D'après la comparaison des principales caractéristiques qualitatives, la formulation pour administration intraveineuse utilisée est comparable au produit pour lequel la demande est réalisée. Suite à cela, le CHMP a considéré que le lien entre le produit pour lequel la demande est réalisée et le médicament de référence est établi, ce qui permet de se baser sur les données cliniques et non cliniques de ce dernier.

De plus, le CHMP a pris note de plusieurs essais cliniques randomisés et contrôlés au cours desquels l'efficacité de l'ibuprofène par voie intraveineuse était évaluée dans différents contextes cliniques où la

douleur était le principal symptôme et la fièvre était un signe accompagnateur (Southworth et al [2009], Singla et al [2010], Kroll et al [2011], Bernard et al [1997], Morris et al [2010], Krudsood et al [2010], Promes et al [2011]). Ces études ont porté sur plus de 1 500 patients, dont plus de 700 ont été traités avec une solution d'ibuprofène en intraveineuse (par exemple Caldolor). Le CHMP considère que suffisamment de données bibliographiques ont été fournies pour justifier les différences avec le médicament de référence (c.-à-d. des données supplémentaires portant sur l'efficacité et l'innocuité en rapport à la forme pharmaceutique, à la voie d'administration et à l'indication du produit pour lequel la demande est réalisée et qui ne sont pas couvertes par le dossier du médicament de référence).

Dans l'ensemble, suffisamment de données ont été fournies pour justifier les différences avec le médicament de référence (nouvelle voie d'administration, forme pharmaceutique et indication), ainsi que pour établir la fiabilité des données cliniques et précliniques du médicament de référence.

Le CHMP a donc considéré que l'efficacité et l'innocuité du produit pour lequel la demande est réalisée dans le cadre de l'indication proposée ont été établies.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné la totalité des données soumises par le demandeur, à l'écrit et lors d'une explication orale, en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique comme spécifié dans la notification de la présente saisine.
- Le comité a considéré que suffisamment de données ont été soumises pour permettre d'établir le lien entre le produit hybride Ibuprofen Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, et le médicament de référence de l'UE afin de s'appuyer sur les données pertinentes dans le dossier de ce dernier.
- Le comité a également considéré que suffisamment de données ont été soumises pour étayer l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle forme pharmaceutique, voie d'administration et indication thérapeutique pour Ibuprofène Kabi.
- L'efficacité et l'innocuité d'Ibuprofène Kabi 400 mg/100 mL, solution pour perfusion, sont donc considérées comme établies.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice-risque d'Ibuprofène Kabi et noms associés est favorable et a donc recommandé l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.