

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az eljárás a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése alapján benyújtott kérelemre, az Ibuprofen NVT 400 mg lágy kapszulákra vonatkozó generikus kérelemmel foglalkozik a Litvánia által 2022. június 8-án megadott forgalombahozatali engedély alapján. A referencia-gyógyszer a Nurofen Rapid 400 mg.

Az ismételt alkalmazási eljárás során Spanyolország komoly problémákat vetett fel a biológiai egyenértékűséggel kapcsolatban, amelyek a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportjában - Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) is megoldatlanok maradtak, ezért az eljárást a CHMP elé terjesztették. Litvánia 2023. november 17-én a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése alapján kezdeményezte ezt a betérjesztést.

Az Ibuprofen NVT és kapcsolódó nevek egy lágy kapszula, amely 400 mg ibuprofént tartalmaz. Ez egy nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (NSAID), amely azáltal fejti ki hatását, hogy megakadályozza a prosztaglandinok szintézisét a különböző ciklooxygenáz (COX) izoformák kompetitív és reverzibilis gátlása révén, perifériás szinten és a központi idegrendszerben egyaránt.

Az Ibuprofen NVT javasolt javallata: „az enyhe vagy közepesen súlyos fájdalom tüneteket célzó enyhítése, például fejfájás, fogfájdalom, fájdalmas menstruáció/diszmenorrea, izomfájdalom (izomgörcsök) vagy hátfájás, lázas állapotok esetén. Ez a gyógyszer felnőttek és 12 évesnél idősebb gyermekek számára javallott.”

A betérjesztést azért kezdeményezték, mert eltérő vélemények születtek a kérelemben szereplő készítmény és a referencia-gyógyszer, a Nurofen rapid 400 mg lágy kapszula között a T_{max} mediánértéke tekintetében elfogadható eltérés kapcsán, hogy azok biológiailag egyenértékűnek minősüljenek. Ebben az esetben Spanyolország azon a véleményen volt, hogy hiányzik a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti biológiai egyenértékűség megfelelő igazolása, és ennek következtében potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat áll fenn, amely megakadályozza a gyógyszer engedélyezését.

A CHMP tudományos értékelésének átfogó összegzése

A kérelmező által benyújtott adatok áttekintését követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti biológiai egyenértékűség nem bizonyított.

Mind a decentralizált, mind az ismételt alkalmazásra vonatkozó eljárások alkalmazásának, valamint a jelen betérjesztés kezdetének időpontjában az ibuprofén készítményekre vonatkozóan érvényben lévő specifikus biológiai egyenértékűségi iránymutatás (EMA/CHMP/356876/2017) már azonosította a T_{max} -ot mint fontos farmakokinetikai (PK) paramétert, amelyet figyelembe kell venni a 200 mg és 800 mg közötti mennyiségű ibuprofént tartalmazó, szájon át alkalmazandó, azonnali hatóanyag-leadású készítmények biológiai egyenértékűségi értékelése során; nevezetesen az említett készítmény-specifikus iránymutatás előírja, hogy a teszt- és referenciakészítmények közötti T_{max} mediánértéke és tartománya összehasonlítható legyen. A benyújtott vizsgálatban igazolták a referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget a C_{max} és az AUC tekintetében, de a T_{max} mediánérték nem volt összehasonlítható (az egyik medián (1,27h) közel kétszerese volt a másiknak (0,67h), ami 87,5%-os különbséget jelent). A CHMP azt is megállapította, hogy a T_{max} a C_{max} -nál nagyobb érzékenységre utal a felszívódás sebességét illetően, míg a felszívódás sebessége határozza meg a hatás kezdetét, ezért klinikailag releváns. A T_{max} paraméter post hoc jelleggel történő helyettesítését egy másik, $T_{kezdődő}$ paraméterrel a CHMP módszertani okokból szintén nem fogadhatja el.

A rendelkezésre álló adatok összessége alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti biológiai egyenértékűség nem igazolt, és következésképpen úgy véli, hogy a generikus gyógyszer előny-kockázat profilja negatív.

Ezért a CHMP adott esetben javasolja az ismételt alkalmazásra vonatkozó eljárásban érintett forgalombahozatali engedély iránti kérelem elutasítását és a már kiadott forgalombahozatali engedélyek felfüggesztését. A felfüggesztés feloldásához minden kritérium esetében igazolni kell a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti biológiai egyenértékűséget (90%-os megbízhatósági tartomány: 80,00 – 125,00% az AUC_{0-t} és a C_{max} esetében; összehasonlítható medián ($\leq 20\%$ eltérés, 80,00–125,00%) és tartomány a T_{max} esetében).

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogással kapcsolatban a kérelmező által benyújtott adatok összességét.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer T_{max} mediánértéke nem volt összehasonlítható.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok nem igazolták az Ibuprofen NVT 400 mg lágy kapszula biológiai egyenértékűségét a referencia-gyógyszerrel.

Ennek következtében a bizottság úgy véli, hogy az Ibuprofen NVT 400 mg lágy kapszulák előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a bizottság javasolja a forgalombahozatali engedély iránti kérelem elutasítását és a meglévő forgalombahozatali engedélyek felfüggesztését.

A forgalombahozatali engedély(ek) felfüggesztése megszüntetésének feltételeit a CHMP véleményének III. melléklete határozza meg.