

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Ibuprofen is een propionzuurderivaat met analgetische, ontstekingsremmende en antipyretische werking. Aangenomen wordt dat de therapeutische effecten van het geneesmiddel het gevolg zijn van het remmende effect ervan op het enzym cyclo-oxygenase, wat leidt tot een duidelijke vermindering van de prostaglandinesynthese.

Ibuprofen (intraveneus) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen

- voor de kortdurende symptomatische behandeling van acute matige pijn, en;
- voor de kortdurende symptomatische behandeling van koorts,

wanneer toediening via de intraveneuze weg (IV-weg) klinisch gerechtvaardigd is en wanneer andere toedieningswegen niet mogelijk zijn.

Achtergrondinformatie over het dossier en de DCP-procedure

De procedure betreft een hybride aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml intraveneuze oplossing voor infusie, ingediend overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG. Het referentiegeneesmiddel is Espidifen 400 mg granulaat voor orale oplossing van Zambon, S.A.U, dat op 3 december 2006 in Spanje werd goedgekeurd en waarvoor de handelsvergunning op 26 mei 2014 werd ingetrokken.

De aanvraag overeenkomstig artikel 10, lid 3, voor Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie werd ingediend met het oog op de invoering van een farmaceutische vorm, toedieningsweg en therapeutische indicaties die afwijken van die van het EU-referentiegeneesmiddel.

In deze aanvraag verwees de aanvrager naar een andere ibuprofen 400 mg/100 ml oplossing voor infusie, die eveneens is goedgekeurd overeenkomstig artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG en hetzelfde referentiegeneesmiddel had als Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie. Voor de aanvraag voor het goedgekeurde middel werd via een vergelijkende bio-equivalentiestudie een overbrugging gemaakt naar het referentiegeneesmiddel (Espidifen granulaat voor orale oplossing).

Er is geen vergelijkend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid uitgevoerd waarin Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie werd vergeleken met het EU-referentiegeneesmiddel.

Ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie diende de aanvrager ook uitgebreide gepubliceerde literatuur in over intraveneuze ibuprofenpreparaten, in het bijzonder over het geneesmiddel Caldolor (intraveneus ibuprofenproduct dat in 2009 in de VS werd goedgekeurd).

De voorgestelde samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie komt (o.a. wat betreft indicaties en infusieduur) overeen met die van de SPC's van andere intraveneuze ibuprofenformuleringen. In de SPC werd ook rekening gehouden met de meest recente gepubliceerde informatie over de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die ibuprofen bevatten.

Over de redenen van de lidstaat voor het aantekenen van bezwaar tegen de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen

De bezwaar aantekennende lidstaat, Nederland, was van mening dat voor het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend geen positieve baten-ricisoverhouding was vastgesteld wegens ontbrekende gegevens die een overbrugging vormen tussen Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie en het referentiegeneesmiddel, en dat er als zodanig geen garantie werd geboden dat op de relevante gegevens in het dossier van het referentiemiddel kon worden vertrouwd. Daarom moeten de

preklinische en klinische gegevens met betrekking tot de werkzame stof ibuprofen, zoals opgenomen in het dossier van deze aanvrager, als ontoereikend worden beschouwd. Nederland verzocht om verwijzing naar de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)). Aangezien tijdens de CMD(h)-procedure geen overeenstemming kon worden bereikt, werd de onopgeloste kwestie, die door Nederland als een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid (PSRPH) werd beschouwd, verwezen naar het CHMP.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De werkzame stof in Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie is ibuprofen, een bekende stof die in de EU al meer dan 50 jaar klinisch wordt gebruikt voor orale toediening en die in een groot aantal landen al meer dan 30 jaar verkrijgbaar is als receptvrij (OTC) geneesmiddel voor de behandeling van een aantal zelfbeperkende aandoeningen, waaronder de symptomatische verlichting van lichte tot matige pijn en koorts. Ibuprofen heeft een breed therapeutisch bereik tussen 10 en 50 µg/ml, waarbij de toxische serumconcentratie >100 µg/ml is.

Het gebruik van ibuprofen in de intramurale of postoperatieve setting werd eerder beperkt door het ontbreken van een in de handel verkrijgbare parenterale formulering. Inmiddels zijn er verschillende oplossingen voor infusie die ibuprofen bevatten verkrijgbaar in de EU.

De aanvraag overeenkomstig artikel 10, lid 3, voor Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie werd ingediend met het oog op de invoering van een farmaceutische vorm, toedieningsweg en indicaties die afwijken van die van het EU-referentiegeneesmiddel. Om te kunnen vertrouwen op de relevante resultaten van preklinische tests en klinische proeven die met het genoemde referentiegeneesmiddel zijn gegenereerd, moet een overbrugging naar het referentiegeneesmiddel worden gevormd. Vanwege de andere toedieningsweg (de intraveneuze tegenover de orale toedieningsweg) bieden vergelijkende onderzoeken naar de biologische beschikbaarheid echter beperkt bewijs over de veiligheid en werkzaamheid en moeten deze daarom door aanvullende gegevens worden ondersteund.

Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing was ontworpen om chemisch, therapeutisch en functioneel gelijkwaardig te zijn aan de andere oplossingen voor infusie die ibuprofen bevatten die al in de EU zijn goedgekeurd. Het is gebleken dat de hulpstoffen in Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie naar verwachting niet van invloed zijn op de afgifte van ibuprofen en deze middelen worden gedurende dezelfde periode toegediend (infusie van 30 minuten). Gezien de vergelijkbare samenstelling van de verschillende intraveneuze oplossingen en rekening houdend met de Guideline on investigation of bioequivalence (Richtsnoer voor onderzoek naar bio-equivalentie, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), waarin wordt gesteld dat een bio-equivalentieonderzoek in een dergelijk geval in het algemeen niet vereist is, wordt voor de desbetreffende aanvraag geen verder onderzoek nodig geacht.

De aanvrager overlegde gepubliceerde gegevens waaruit bleek dat bij een infusietijd van 30 minuten de 90 % BI van C_{max} en AUC ruim binnen de grenzen van het acceptatiebereik (80-125 %) ligt wanneer een oplossing voor intraveneuze toediening wordt vergeleken met het referentiegeneesmiddel (o.a. Espidifen 400 mg granulaat voor orale oplossing, Zambon). Op basis van de vergelijking van de belangrijkste kwaliteitskenmerken is de gebruikte IV-formulering vergelijkbaar met het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend. Op grond hiervan was het CHMP van oordeel dat een overbrugging is gevormd tussen het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend en het referentiegeneesmiddel, waarbij kan worden vertrouwd op niet-klinische en klinische gegevens van het laatstgenoemde geneesmiddel.

Daarnaast heeft het CHMP nota genomen van verschillende gerandomiseerde, gecontroleerde klinische proeven waarbij de werkzaamheid van intraveneuze ibuprofen werd beoordeeld in verschillende klinische settings waar pijn als het belangrijkste symptoom of koorts als begeleidend teken werd beschouwd (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]). Aan deze onderzoeken namen meer dan 1500 patiënten deel, van wie meer dan 700 patiënten werden behandeld met intraveneuze ibuprofenoplossing (bijvoorbeeld Caldolor). Het CHMP is van mening dat er voldoende literatuurgegevens zijn ingediend om de verschillen met het referentiegeneesmiddel te rechtvaardigen (d.w.z. aanvullende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens met betrekking tot de farmaceutische vorm, de toedieningsweg en de indicatie van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend en die niet aan de orde komen in het dossier van het referentiegeneesmiddel).

Over het geheel genomen werden er voldoende gegevens overgelegd om de verschillen met het referentiegeneesmiddel (nieuwe toedieningsweg, farmaceutische vorm en indicatie) te ondersteunen en te kunnen vaststellen dat op de preklinische en klinische gegevens van het referentiegeneesmiddel kan worden vertrouwd.

Het CHMP was derhalve van oordeel dat de werkzaamheid en veiligheid van het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend, zijn vastgesteld voor de voorgestelde indicatie.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat

- het CMHP over de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG heeft beraadslaagd;
- het CHMP het geheel aan door de aanvrager schriftelijk en in een mondelinge toelichting verstrekte gegevens heeft beoordeeld in het kader van de aangevoerde bezwaren die erop wijzen dat het middel een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid vormt, zoals weergegeven in de kennisgeving van deze verwijzing;
- het CHMP van oordeel is dat er voldoende gegevens zijn overgelegd die een overbrugging vormen tussen het hybride geneesmiddel Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie en het EU-referentiegeneesmiddel om te kunnen vertrouwen op de relevante gegevens in het dossier van het laatstgenoemde geneesmiddel;
- het CHMP tevens van oordeel is dat er voldoende gegevens zijn overgelegd om de werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe farmaceutische vorm, de toedieningsweg en de therapeutische indicatie voor Ibuprofen Kabi te ondersteunen;
- op grond hiervan wordt geoordeeld dat de werkzaamheid en veiligheid van Ibuprofen Kabi 400 mg/100 ml oplossing voor infusie zijn aangetoond;

is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Ibuprofen Kabi en verwante namen gunstig is en adviseert het vergunning(en) te verlenen voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het advies van het CHMP genoemde geneesmiddelen. De productinformatie blijft overeenkomstig de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.