

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De procedure betreft een aanvraag die is ingediend krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG, een generieke aanvraag voor Ibuprofen NVT, 400 mg, zachte capsules, en op basis van de door Litouwen op 8 juni 2022 verleende vergunning voor het in de handel brengen. Het referentiegeneesmiddel is Nurofen Rapid 400 mg.

Tijdens de procedure voor herhaald gebruik (RUP) stelde Spanje belangrijke kwesties met betrekking tot bio-equivalentie aan de orde, die ook tijdens de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) niet werden opgelost; daarom werd de procedure doorverwezen naar het CHMP. Op 17 november 2023 zette Litouwen de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in gang.

Ibuprofen NVT en verwante namen is een zachte capsule die 400 mg ibuprofen bevat. Het is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) dat de synthese van prostaglandinen verhindert door competitieve en reversibele remming van de verschillende isovormen van cyclo-oxygenase (COX), zowel op perifeer niveau als in het centrale zenuwstelsel.

De voorgestelde indicatie van Ibuprofen NVT is: "symptomatische verlichting van lichte tot matige pijn zoals hoofdpijn, tand- of kiespijn, menstruatiepijn/dysmenorroe, spierpijn (contracturen) of rugpijn, febrile toestanden. Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar."

De verwijzing werd in gang gezet vanwege verschillende opvattingen over de vraag welk verschil in de mediane T_{max} tussen het product waarvoor de aanvraag werd ingediend en het referentiegeneesmiddel, Nurofen Rapid 400 mg zachte capsules, aanvaardbaar kan worden geacht bij de beoordeling van de bio-equivalentie van deze middelen. In dit geval was Spanje van mening dat er onvoldoende bewijs was voor de bio-equivalentie van het generieke geneesmiddel ten opzichte van het referentiegeneesmiddel en dat er dus sprake was van een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid dat de goedkeuring van het geneesmiddel verhindert.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Na bestudering van de door de aanvrager ingediende gegevens concludeerde het CHMP dat de bio-equivalentie tussen het generieke geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel niet is aangetoond.

Ten tijde van de aanvraag van zowel de gedecentraliseerde procedures als de procedures voor herhaald gebruik en het begin van de onderhavige verwijzing werd in het van kracht zijnde productspecifieke bio-equivalentierichtsnoer (EMA/CHMP/356876/2017) al T_{max} geïdentificeerd als een belangrijke farmacokinetische parameter die in aanmerking moet worden genomen bij de bio-equivalentiebeoordeling van formuleringen voor oraal gebruik met onmiddellijke afgifte die 200 mg tot 800 mg ibuprofen bevatten; volgens het genoemde productspecifieke richtsnoer was met name vereist dat T_{max} voor het testmiddel en voor het referentiemiddel een vergelijkbare mediaan en vergelijkbaar bereik heeft. In het ingediende onderzoek werd bio-equivalentie met het referentiegeneesmiddel aangetoond voor C_{max} en AUC, maar de mediane T_{max} was niet vergelijkbaar (één mediaan (1,27 uur) is bijna tweemaal zo hoog als de andere (0,67 uur), wat zich vertaalt in een verschil van 87,5 %). Het CHMP merkte ook op dat T_{max} met een grotere gevoeligheid dan C_{max} indicatief is voor de absorptiesnelheid, terwijl de absorptiesnelheid de aanvang van de werking bepaalt en daarom klinisch relevant is. Het achteraf vervangen van de parameter T_{max} door een andere parameter, $T_{aanvang}$, kan om methodologische redenen ook niet door het CHMP worden aanvaard.

Gezien alle beschikbare gegevens is het CHMP van mening dat de bio-equivalentie tussen het generieke geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel niet is aangetoond en is het bijgevolg van oordeel dat de baten-risicoverhouding van het generieke geneesmiddel negatief is.

Het CHMP adviseert daarom, waar van toepassing, de weigering van een vergunning voor het in de handel brengen waarop de procedure voor herhaald gebruik betrekking heeft, en de schorsing van de reeds verleende vergunningen voor het in de handel brengen. Voor de opheffing van de schorsing moet de bio-equivalentie tussen het generieke geneesmiddel en het referentiegeneesmiddel worden aangetoond voor alle criteria (90 % betrouwbaarheidsinterval: 80,00–125,00 % voor AUC_{0-t} en C_{max} ; vergelijkbare mediaan (≤ 20 % verschil, 80,00–125,00 %) en vergelijkbaar bereik voor T_{max}).

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat:

- het Comité de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG heeft beoordeeld;
- het Comité alle door de aanvrager ingediende gegevens in verband met de aangevoerde bezwaren in verband met een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid heeft afgewogen;
- het CHMP van mening was dat de mediane T_{max} van het generieke geneesmiddel niet vergelijkbaar was met die van het referentiegeneesmiddel;
- het CHMP concludeerde dat op basis van de beschikbare gegevens de bio-equivalentie van Ibuprofen NVT 400 mg zachte capsule ten opzichte van het referentiegeneesmiddel niet kon worden vastgesteld;

is het Comité van oordeel dat de baten-ricoverhouding van Ibuprofen NVT 400 mg zachte capsules niet gunstig is.

Het CHMP adviseert daarom de vergunning voor het in de handel brengen te weigeren en de bestaande handelsvergunningen te schorsen.

De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunning(en) wordt uiteengezet in bijlage III bij het advies van het CHMP.