

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Procedura dotyczy wniosku złożonego na podstawie art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ibuprofen NVT 400 mg w kapsułkach miękkich i na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego przez Litwę w dniu 8 czerwca 2022 r. Referencyjnym produktem leczniczym jest lek Nurofen Rapid 400mg.

W trakcie procedury ponownego użycia (RUP) Hiszpania zgłosiła poważne problemy dotyczące biorównoważności, które pozostały nierozwiązane również podczas posiedzenia Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh); w związku z tym procedurę skierowano do CHMP. W dniu 17 listopada 2023 r. Litwa wszczęła procedurę wyjaśniającą zgodnie z art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.

Ibuprofen NVT i nazwy produktów związanych to miękka kapsułka zawierająca 400 mg ibuprofenu. Jest to niesteroidalny lek przeciwzapalny (NLPZ), który zapobiega syntezie prostaglandyn poprzez konkurencyjne i odwracalne hamowanie różnych izoform cyklooksygenazy (COX), zarówno na poziomie obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym.

Proponowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Ibuprofen NVT jest: „objawowe łagodzenie bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takiego jak ból głowy, ból zęba, ból miesiączkowy, ból mięśni (przykurcze) lub ból pleców, stany gorączkowe. Ten produkt leczniczy jest wskazany dla osób dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat”.

Procedura wyjaśniająca została wszczęta z powodu rozbieżnych opinii na temat możliwej do zaakceptowania różnicy dotyczącej mediany T_{max} między produktem objętym wnioskiem a referencyjnym produktem leczniczym, Nurofen rapid 400 mg w kapsułkach miękkich, tak aby można je było uznać za biorównoważne. W przedmiotowym przypadku Hiszpania była zdania, że brakowało wystarczających dowodów na biorównoważność produktu generycznego względem referencyjnego produktu leczniczego, a w konsekwencji istniało potencjalne poważne ryzyko dla zdrowia publicznego uniemożliwiające dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Po przeanalizowaniu danych przedstawionych przez wnioskodawcę CHMP stwierdził, że biorównoważność między generycznym produktem leczniczym a referencyjnym produktem leczniczym nie została udowodniona.

W momencie stosowania zarówno procedur zdecentralizowanych, jak i powtórnego użycia oraz na początku niniejszej procedury wyjaśniającej, w obowiązujących wytycznych dotyczących biorównoważności specyficznej dla produktów ibuprofenu (EMA/CHMP/356876/2017) określono już T_{max} jako ważny parametr farmakokinetyczny (PK), który należy uwzględnić w ocenie biorównoważności preparatów do bezpośredniego uwalniania zawierających od 200 mg do 800 mg ibuprofenu; w szczególności wytyczne dotyczące konkretnych produktów wymagały, aby T_{max} pomiędzy badanym produktem a produktem referencyjnym miała porównywalną medianę i zakres. W przedłożonym badaniu wykazano biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym w odniesieniu do C_{max} i AUC, ale mediana T_{max} nie była porównywalna (jedna mediana (1,27h) jest prawie dwukrotnie wyższa od drugiej (0,67 godz.), co przekłada się na różnicę 87,5%). CHMP zauważył również, że T_{max} wskazuje na stopień wchłaniania o większej czułości niż C_{max} , podczas gdy wskaźnik wchłaniania decyduje o rozpoczęciu działania i w związku z tym jest klinicznie istotny. Zastąpienie parametru T_{max} post hoc innym parametrem, tj. T_{onset} , również nie może zostać zaakceptowane przez CHMP ze względów metodologicznych.

W świetle ogółu dostępnych danych CHMP jest zdania, że nie wykazano biorównoważności pomiędzy generycznym produktem leczniczym a referencyjnym produktem leczniczym, i w związku z tym uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dotyczący generycznego produktu leczniczego jest negatywny.

W związku z tym CHMP zaleca, w stosownych przypadkach, odrzucenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, którego dotyczy procedura ponownego użycia, oraz zawieszenie już przyznanych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W celu zniesienia zawieszenia dla wszystkich kryteriów należy wykazać biorównoważność pomiędzy generycznym produktem leczniczym a referencyjnym produktem leczniczym (90% przedział ufności: 80,00 – 125,00% dla AUC_{0-t} i C_{max} ; porównywalna mediana ($\leq 20\%$ różnicy, 80,00–125,00%) i zakres dla T_{max}).

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył wniosek o wydanie opinii na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę w związku z zastrzeżeniami zgłoszonymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Zdaniem Komitetu mediana T_{max} generycznego produktu leczniczego i referencyjnego produktu leczniczego nie jest porównywalna.
- Komitet uznał, że dostępne dane nie wskazują na biorównoważność produktu leczniczego Ibuprofen NVT 400 mg w kapsułkach miękkich z referencyjnym produktem leczniczym.

W związku z tym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Ibuprofen NVT w dawce 400 mg w kapsułkach miękkich nie jest korzystny.

W związku z tym Komitet zaleca odrzucenie wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i zawieszenie istniejących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Warunek zniesienia zawieszenia pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP.