

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Postup sa týka žiadosti predloženej podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES, generickej žiadosti pre liek Ibuprofen NVT, 400 mg mäkké kapsuly, a na základe povolenia na uvedenie na trh, ktoré 8. júna 2022 vydala Litva. Referenčným liekom je liek Nurofen Rapid 400 mg.

Počas postupu opakovaného použitia (RUP) Španielsko vznieslo dôležité otázky týkajúce sa biologickej rovnocennosti, ktoré ostali nevyriešené aj počas koordinačnej skupiny pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), a preto bol postup ďalej predložený výboru CHMP. Dňa 17. novembra 2023 Litva iniciovala toto postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.

Ibuprofen NVT a súvisiace názvy je mäkká kapsula obsahujúca 400 mg ibuprofenu. Je to nesteroidný protizápalový liek (NSAID), ktorý pôsobí tak, že bráni syntéze prostaglandínov prostredníctvom kompetitívnej a reverzibilnej inhibície rôznych izoform cyklooxygenázy (COX), a to na periférnej úrovni, ako aj v centrálnej nervovej sústave.

Navrhovaná indikácia pre Ibuprofen NVT je: „symptomatické zmiernenie miernej až stredne závažnej bolesti, ako je bolesť hlavy, bolesť zubov, menštruačná bolesť/dysmenorea, svalová bolesť (kontrakcie) alebo bolesť chrbta, febrilné stavy. Tento liek je indikovaný pre dospelých a deti staršie ako 12 rokov.“

Postúpenie veci bolo iniciované z dôvodu odlišných názorov na prijateľný rozdiel v mediáne T_{max} medzi liekom, pre ktorý bola podaná žiadosť, a referenčným liekom Nurofen rapid 400 mg mäkké kapsuly, aby sa mohli považovať za biologicky rovnocenné. V tomto prípade Španielsko dospelo k názoru, že chýba primeraný dôkaz o biologickej rovnocennosti, ktorý by preukázal generický liek oproti referenčnému lieku, a preto existuje potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie, ktoré bráni vydaniu povolenia na tento liek.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Po preskúmaní údajov, ktoré predložil žiadateľ, výbor CHMP dospel k záveru, že biologická rovnocennosť medzi generickým liekom a referenčným liekom nebola preukázaná.

V čase uplatňovania postupov decentralizovaného a opakovaného použitia, ako aj začatia súčasného postúpenia veci, sa už v platnom usmernení o biologickej rovnocennosti pre ibuprofen (EMA/CHMP/356876/2017) identifikoval T_{max} ako dôležitý farmakokinetický (PK) parameter na posúdenie biologickej rovnocennosti perorálnych foriem s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcich 200 mg až 800 mg ibuprofenu; konkrétne v uvedenom usmernení pre konkrétny liek sa vyžaduje, aby T_{max} medzi testovaným a referenčným liekom mal porovnateľný medián a rozsah. V predloženej štúdii sa preukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom pre C_{max} a AUC, medián T_{max} však nebol porovnateľný (jeden medián (1,27 h) je takmer dvojnásobný ako druhý (0,67 h), čo znamená rozdiel 87,5 %). Výbor CHMP tiež konštatoval, že T_{max} je ukazovateľ rýchlosti absorpcie s vyššou citlivosťou ako C_{max} , zatiaľ čo rýchlosť absorpcie určuje nástup účinku, a preto je klinicky významná. Výbor CHMP nemôže z metodických dôvodov prijať ani nahradenie parametra T_{max} post hoc iným parametrom, T_{onset} .

Vzhľadom na celkové dostupné údaje výbor CHMP dospel k názoru, že biologická rovnocennosť medzi generickým liekom a referenčným liekom sa nepreukázala, a preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika generického lieku je negatívny.

Výbor CHMP preto v prípade potreby odporúča zamietnutie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, na ktoré sa vzťahuje postup opakovaného používania, a pozastavenie už udelených povolení na uvedenie na trh. Na zrušenie pozastavenia sa musí preukázať biologická rovnocennosť medzi generickým liekom

a referenčným liekom pre všetky kritériá (90 % interval spoľahlivosti: 80,00 – 125,00 % pre AUC_{0-t} a C_{max} ; porovnateľný medián (≤ 20 % rozdiel, 80,00 – 125,00 %) a rozsah pre T_{max}).

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor považuje celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti so vznesenými námietkami, za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor dospel k názoru, že medián T_{max} generického lieku a referenčného lieku nie je porovnateľný,
- výbor dospel k záveru, že dostupné údaje nestanovili biologickú rovnocennosť lieku Ibuprofen PVT 400 mg mäkká kapsula s referenčným liekom.

Výbor preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Ibuprofen PVT 400 mg mäkké kapsuly nie je priaznivý.

Výbor preto odporúča zamietnutie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a pozastavenie existujúcich povolení na uvedenie na trh.

Podmienka na zrušenie pozastavenia povolenia (povolení) na uvedenie na trh je uvedená v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.