

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El procedimiento se refiere a una solicitud presentada de conformidad con el artículo 10, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, una solicitud para un genérico para Ibuprofeno NVT, 400 mg, en cápsulas blandas y sobre la base de la autorización de comercialización concedida por Lituania el 8 de junio de 2022. El medicamento de referencia es Nurofen Rapid 400 mg.

Durante el procedimiento de uso repetido, España planteó importantes cuestiones sobre la bioequivalencia que quedaron sin resolver también durante el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos de uso humano (CMDh); por tanto, el procedimiento se remitió de nuevo al CHMP. El 17 de noviembre de 2023, Lituania inició este procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE.

Ibuprofeno NVT y denominaciones asociadas es una cápsula blanda que contiene 400 mg de ibuprofeno. Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que actúa impidiendo la síntesis de las prostaglandinas, mediante la inhibición competitiva y reversible de las diversas isoformas de ciclooxigenasa (COX), tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central.

La indicación propuesta de Ibuprofeno NVT es la siguiente: «alivio sintomático del dolor leve a moderado, como dolor de cabeza, dolor dental, dolor menstrual/dismenorrea, dolor muscular (contracturas) o dolor de espalda, estados febriles. Este medicamento está indicado en adultos y niños mayores de 12 años.»

El procedimiento de arbitraje se inició debido a las diferentes opiniones sobre la diferencia aceptable para la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ entre el producto solicitado y el medicamento de referencia, Nurofen rapid 400 mg cápsulas blandas, para que se considerasen bioequivalentes. En este caso, España consideró que no se disponía de pruebas adecuadas de bioequivalencia demostrada por el medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia y que, en consecuencia, existía un riesgo potencial grave para la salud pública que impedía la autorización del medicamento.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Tras revisar los datos presentados por el solicitante, el CHMP concluyó que no se había demostrado la bioequivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia.

En el momento de la aplicación tanto del procedimiento descentralizado como del procedimiento de uso repetido, y al comienzo del presente procedimiento de arbitraje, las directrices de bioequivalencia específicas para el producto respecto del ibuprofeno (EMA/CHMP/356876/2017) en vigor ya identificaban el $T_{m\acute{a}x}$ como un importante parámetro farmacocinético (FC) que debe tenerse en cuenta en la evaluación de la bioequivalencia de las formulaciones de liberación inmediata para uso oral que contienen de 200 mg a 800 mg de ibuprofeno; en particular, dichas directrices específicas para el producto exigían que el $T_{m\acute{a}x}$ entre el producto evaluado y el de referencia tuviera una mediana y un rango comparables. En el estudio presentado, se demostró la bioequivalencia con el medicamento de referencia para la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, pero la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ no fue comparable [una mediana (1,27h) es casi el doble de la otra (0,67h), lo que se traduce en una diferencia del 87,5 %]. El CHMP también señaló que el $T_{m\acute{a}x}$ es un indicativo de la velocidad de absorción con mayor sensibilidad que la $C_{m\acute{a}x}$, mientras que la velocidad de absorción determina el inicio de la acción y, por tanto, es clínicamente relevante. Por razones metodológicas, el CHMP tampoco puede aceptar la sustitución a posteriori del parámetro $T_{m\acute{a}x}$ por otro, el T_{inicio} .

A la luz de los datos generales disponibles, el CHMP considera que no se ha demostrado la bioequivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia y, por consiguiente, que la relación beneficio-riesgo del medicamento genérico es negativa.

Por consiguiente, el CHMP recomienda, según corresponda, la denegación de la solicitud de autorización de comercialización afectada por el procedimiento de uso repetido y la suspensión de las autorizaciones de comercialización ya concedidas. Para levantar la suspensión, deberá demostrarse la bioequivalencia entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia para todos los criterios [intervalo de confianza del 90 %: 80,00 – 125,00 % para el AUC_{0-t} y la $C_{máx}$; mediana y rango comparables (≤ 20 % de diferencia, 80,00–125,00 %) para la $T_{máx}$].

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con la objeción planteada como un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité consideró que la mediana del $T_{máx}$ del medicamento genérico y del medicamento de referencia no era comparable.
- El Comité concluyó que los datos disponibles no establecían la bioequivalencia de Ibuprofeno NVT 400 mg cápsulas blandas con el medicamento de referencia.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Ibuprofeno NVT 400 mg de cápsulas blandas no es favorable.

Por consiguiente, el Comité recomienda la denegación de la solicitud de autorización de comercialización y la suspensión de las autorizaciones de comercialización existentes.

La condición para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se establece en el Anexo III del dictamen del CHMP.