

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La procédure concerne une demande présentée au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, demande générique pour Ibuprofène NVT, 400 mg, capsules molles, et sur la base de l'autorisation de mise sur le marché accordée par la Lituanie le 8 juin 2022. Le médicament de référence est Nurofen Rapid 400 mg.

Au cours de la procédure d'utilisation répétée, l'Espagne a soulevé des questions majeures relatives à la bioéquivalence qui n'ont pas non plus été résolues au cours du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh); par conséquent, la procédure a ensuite été renvoyée au CHMP. Le 17 novembre 2023, la Lituanie a lancé cette procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.

Ibuprofène NVT et noms associés est une capsule molle contenant 400 mg d'ibuprofène. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui agit en empêchant la synthèse des prostaglandines, par inhibition compétitive et réversible des différentes isoformes de la cyclo-oxygénase (COX), tant au niveau périphérique que dans le système nerveux central.

L'indication proposée pour Ibuprofène NVT est la suivante: «soulagement symptomatique des douleurs légères à modérées telles que les maux de tête, les douleurs dentaires, les douleurs de règles/dysménorrhée, les douleurs musculaires (contractures) ou les maux de dos et les états fébriles. Ce médicament est indiqué pour les adultes et les enfants de plus de 12 ans.»

La saisine a été formée en raison de divergences de vues sur la différence acceptable pour la T_{max} médiane entre le produit faisant l'objet de la demande et le médicament de référence, Nurofen rapid 400 mg, capsules molles, pour qu'ils soient considérés comme bioéquivalents. En l'espèce, l'Espagne a estimé que la preuve suffisante de la bioéquivalence démontrée par le médicament générique par rapport au médicament de référence faisait défaut et que, par conséquent, il existait un risque potentiel sérieux pour la santé publique empêchant l'autorisation du médicament.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Après examen des données soumises par le demandeur, le CHMP a conclu que la bioéquivalence entre le médicament générique et le médicament de référence n'a pas été prouvée.

Au moment de l'application tant de la procédure décentralisée que de la procédure d'utilisation répétée, et au début de la présente saisine, les recommandations relatives à la bioéquivalence spécifique au médicament pour l'ibuprofène (EMA/CHMP/356876/2017) en vigueur identifiaient déjà la T_{max} comme un paramètre pharmacocinétique important à prendre en considération dans l'évaluation de la bioéquivalence des formulations orales à libération immédiate contenant 200 mg à 800 mg d'ibuprofène; en particulier, lesdites recommandations spécifiques au médicament exigeaient que la T_{max} entre le médicament d'essai et le médicament de référence présente une médiane et une fourchette comparables. Dans l'étude soumise, la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée pour la C_{max} et l'ASC, mais la T_{max} médiane n'était pas comparable [une médiane (1,27 h) est presque deux fois plus élevée que l'autre (0,67 h), ce qui traduit une différence de 87,5 %]. Le CHMP a également noté que la T_{max} est indicative du taux d'absorption avec une sensibilité supérieure à la C_{max} , alors que le taux d'absorption détermine le début de l'action et est donc cliniquement pertinent. Le remplacement post hoc du paramètre de la T_{max} par un autre, le paramètre $T_{début}$, ne peut pas non plus être accepté par le CHMP, pour des raisons méthodologiques.

À la lumière de l'ensemble des données disponibles, le CHMP est d'avis que la bioéquivalence entre le médicament générique et le médicament de référence n'est pas démontrée et, par conséquent, considère que le rapport bénéfice/risque du médicament générique est négatif.

Par conséquent, le CHMP recommande, le cas échéant, le refus de la demande d'autorisation de mise sur le marché concernée par la procédure d'utilisation répétée et la suspension des autorisations de mise sur le marché déjà accordées. Pour la levée de la suspension, la bioéquivalence entre le médicament générique et le médicament de référence doit être démontrée pour tous les critères (intervalle de confiance de 90 %: 80,00 – 125,00 % pour l'ASC_{0-t} et la C_{max}; médiane comparable (différence ≤ 20 %, 80,00–125,00 %) et intervalle pour la T_{max}).

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Il a examiné la totalité des données soumises par le demandeur en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le comité était d'avis que la T_{max} médiane du médicament générique et du médicament de référence n'étaient pas comparables.
- Le comité a conclu que les données disponibles n'ont pas permis d'établir la bioéquivalence d'Ibuprofène NVT 400 mg, capsules molles, avec le médicament de référence.

Par conséquent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque d'Ibuprofène NVT 400 mg, capsules molles, n'est pas favorable.

Par conséquent, le Comité recommande le refus de la demande d'autorisation de mise sur le marché et la suspension des autorisations de mise sur le marché existantes.

Les conditions de la levée de la suspension de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché sont exposées à l'annexe III de l'avis du CHMP.