

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La procedura riguarda una domanda presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, ossia una domanda generica per Ibuprofen NVT, 400 mg, capsule molli e sulla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Lituania l'8 giugno 2022. Il medicinale di riferimento è Nurofen Rapid 400 mg.

Durante la procedura di uso ripetuto (RUP), la Spagna ha sollevato importanti questioni sulla bioequivalenza che sono rimaste irrisolte anche durante il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh); pertanto, la procedura è stata ulteriormente rinviata al CHMP. Il 17 novembre 2023 la Lituania ha avviato questo deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE.

Ibuprofen NVT e denominazioni associate è una capsula molle contenente 400 mg di ibuprofene. Si tratta di un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) che agisce impedendo la sintesi delle prostaglandine, attraverso un'inibizione competitiva e reversibile delle varie isoforme della cicloossigenasi (COX), sia a livello periferico sia a livello del sistema nervoso centrale.

L'indicazione proposta per Ibuprofen NVT è: "sollevio sintomatico del dolore da lieve a moderato, quali mal di testa, dolore dentale, dolore/dismenorrea cronica, dolore muscolare (contratture) o mal di schiena, stati febbrili. Questo medicinale è indicato per adulti e bambini di età superiore a 12 anni."

Il deferimento è stato avviato a causa di pareri divergenti sulla differenza accettabile per la T_{max} mediana tra il medicinale per il quale è stata presentata la domanda e il medicinale di riferimento, Nurofen rapid 400 mg capsule molli, affinché siano considerati bioequivalenti. In questo caso, la Spagna era del parere che mancava una prova adeguata di bioequivalenza dimostrata dal medicinale generico rispetto al medicinale di riferimento e, di conseguenza, sussisteva un rischio grave potenziale per la salute pubblica che impediva l'autorizzazione del medicinale.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Dopo aver esaminato i dati presentati dal richiedente, il CHMP ha concluso che la bioequivalenza tra il medicinale generico e il medicinale di riferimento non è stata dimostrata.

Al momento dell'applicazione sia della procedura decentrata sia di quella di uso ripetuto e all'inizio del presente deferimento, le linee guida sulla bioequivalenza specifiche per il prodotto a base di ibuprofene (EMA/CHMP/356876/2017) in vigore hanno già individuato T_{max} come un importante parametro farmacocinetico da considerare nella valutazione della bioequivalenza delle formulazioni a rilascio immediato per uso orale contenenti da 200 mg a 800 mg di ibuprofene; in particolare, dette linee guida specifiche per il prodotto richiedevano che il T_{max} tra il prodotto in esame e quello di riferimento avesse una mediana e un intervallo comparabili. Nello studio presentato, la bioequivalenza con il medicinale di riferimento è stata dimostrata per C_{max} e AUC, ma la T_{max} mediana non era comparabile [una mediana (1,27 h) è quasi il doppio dell'altra (0,67 h), il che si traduce in una differenza dell'87,5 %]. Il CHMP ha inoltre osservato che T_{max} è indicativo del tasso di assorbimento con maggiore sensibilità rispetto a C_{max} , mentre il tasso di assorbimento determina l'inizio dell'azione ed è pertanto clinicamente rilevante. Anche la sostituzione post hoc del parametro T_{max} con un altro parametro, il Tonset, non può essere accettata dal CHMP, per ragioni metodologiche.

Alla luce dei dati complessivi disponibili, il CHMP è del parere che la bioequivalenza tra il medicinale generico e il medicinale di riferimento non sia dimostrata e, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici del medicinale generico sia negativo.

Pertanto, il CHMP raccomanda, come applicabile, il rifiuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio interessata dalla procedura di uso ripetuto e la sospensione delle

autorizzazioni all'immissione in commercio già rilasciate. Per la revoca della sospensione, la bioequivalenza tra il medicinale generico e il medicinale di riferimento deve essere dimostrata per tutti i criteri [intervallo di confidenza del 90 %: 0,5 – 125,00 % per AUC_{0-t} e C_{max} ; mediana comparabile (\leq 20% di differenza, 80,00–125,00 %) e intervallo per T_{max}].

Motivi del parere del CHMP

Considerato che:

- il comitato ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle obiezioni espresse circa il potenziale grave rischio per la sanità pubblica;
- il comitato era del parere che la mediana del T_{max} del medicinale generico e del medicinale di riferimento non fossero paragonabili;
- il comitato ha concluso che i dati disponibili non hanno stabilito la bioequivalenza di Ibuprofen NVT 400 mg capsula molle al medicinale di riferimento.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Ibuprofen NVT 400 mg capsule molli non sia favorevole.

Pertanto, il comitato raccomanda il rifiuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti.

La condizione per la revoca della sospensione dell'autorizzazione, o delle autorizzazioni, all'immissione in commercio è indicata nell'allegato III del parere del CHMP.