

## **Anexo II**

*Conclusiones científicas y motivos para el dictamen favorable presentados por la Agencia Europea de Medicamentos*

## Conclusiones científicas

### **Resumen general de la evaluación científica de Metilfenidato Hexal y denominaciones asociadas (ver Anexo I)**

Metilfenidato Hexal, que contiene el principio activo metilfenidato hidrocloreuro, es un comprimido recubierto con película, de liberación prolongada controlada por osmosis con un núcleo bicapa. El producto es una formulación de liberación modificada bifásica, con una fase de liberación inmediata (LI) y una fase de liberación prolongada (LP).

Metilfenidato Hexal (18 mg, 36 mg y 54 mg) está indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 6 a 18 años y se toma una vez al día, por la mañana, con o sin alimento. Por tanto, la solicitud de autorización para Metilfenidato Hexal se basa en estudios de bioequivalencia entre el producto, cuya autorización se solicita y el medicamento de referencia.

La solicitud de autorización de comercialización mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM) de uso repetido presentada para el medicamento Metilfenidato Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimidos es una solicitud de genérico, de conformidad con el artículo 10.1 de la Directiva 2001/83/CE. Por tanto, la solicitud de autorización para Metilfenidato Hexal se basa en estudios de bioequivalencia entre el producto cuya autorización se solicita y el medicamento de referencia.

Durante el PRM de uso repetido, Alemania y los Países Bajos manifestaron que no se había demostrado la bioequivalencia entre el medicamento solicitado y el de referencia administrados con alimento usando mediciones parciales (es decir concentración máxima (0-2 h) ( $C_{\max(0-2h)}$ ), área bajo la curva (0-2 h) ( $AUC_{(0-2h)}$ ),  $C_{\max(2-24h)}$ ,  $AUC_{(2-24h)}$ ). El estudio de administración con alimento no cumplía los criterios de aceptación de bioequivalencia habituales para la fase de liberación inmediata ( $AUC_{(0-2h)}$  y  $C_{\max(0-2h)}$ ). Se consideró necesario el uso de mediciones parciales en la administración con alimento, ya que el medicamento de referencia también puede administrarse en esas condiciones. Por tanto, debía demostrarse la bioequivalencia con alimento para las dos fases de absorción (LI y LP). Tampoco se consideró aceptable la extrapolación del estudio con alimento que se realizó con la dosis más alta de 54 mg a las dosis menores.

El PRM de uso repetido se cerró el día 210, estando la mayoría de los Estados miembros interesados (EMI) de acuerdo con las conclusiones del informe de evaluación del Estado miembro de referencia (EMR) excepto Alemania y los Países Bajos, que objetaron un riesgo grave para la salud pública (PSRPH). Por tanto, se puso en marcha un procedimiento de arbitraje en el CMD(h). La principal reserva de Alemania y los Países Bajos no pudo resolverse durante el procedimiento de arbitraje del CMD(h), de modo que el asunto se remitió al CHMP.

Basándose en las Preguntas y respuestas: posiciones sobre preguntas específicas que se trataron en el grupo de trabajo sobre farmacocinética (Question & Answer Position Paper; EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 de febrero de 2013) para una formulación de liberación modificada bifásica genérica, es necesario demostrar equivalencia con el medicamento de referencia, tanto en la magnitud como en la velocidad de absorción (en términos de AUC y  $C_{\max}$  según los criterios de bioequivalencia convencionales), por separado para la fase de liberación inmediata y la de liberación prolongada:

- Para la primera fase, la evaluación de la equivalencia se debe basar en el AUC truncada desde  $t = 0$  hasta el tiempo de corte que describe la fracción de liberación inmediata de la dosis y en la  $C_{\max}$  durante la primera fase.
- Para la segunda fase, la evaluación de equivalencia se debe basar en el AUC desde el tiempo de corte hasta el final del periodo de observación y en la  $C_{\max}$  durante la segunda fase.

Estas consideraciones, en principio, son válidas para los estudios con alimento y en ayunas. Si no se espera un perfil farmacocinético significativamente diferente entre las situaciones en ayunas y con alimento, el punto de corte debe ser idéntico.

El solicitante/TAC realizó los primeros estudios farmacocinéticos en 2009-2010 y se presentaron en el primer procedimiento descentralizado (DCP) que se inició en enero de 2011. El actual procedimiento repetido se inició el abril de 2012, dos meses después de la publicación del documento de posición de Preguntas y respuestas de la EMA (EMA/618604/2008 Rev. 4) sobre las formulaciones bifásicas. Dado que los estudios farmacocinéticos se realizaron en 2009-2010, el solicitante/TAC no tuvo en cuenta el documento de posición de Preguntas y respuestas.

#### *Datos farmacocinéticos*

En apoyo de la solicitud, el solicitante/TAC realizó tres estudios de dosis única con los comprimidos de 18, 36 y 54 mg administrados en ayunas, y un estudio de dosis única con el comprimido de 54 mg administrado con alimento. El solicitante/TAC solicitó la extrapolación de los resultados del estudio con alimento con el comprimido de 54 mg a las dosis más bajas.

En los estudios en ayunas y con alimento, se demostró bioequivalencia entre el medicamento de prueba y el de referencia usando todo el intervalo de la dosis ( $AUC_{(0-24h)}$  y  $C_{max(0-24h)}$ ). Los IC del 90 % para estas mediciones estaban dentro del intervalo de aceptación del 80 %-125 %. En los estudios, se demostró la bioequivalencia entre el medicamento de prueba y de referencia conforme a los requisitos de la guía para las formas de administración de liberación modificada (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1* y (*Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999; EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr\**) vigente en el periodo de realización del estudio (2009 – 2010).

En un análisis *post-hoc*, el solicitante/TAC aportó, además, resultados de mediciones parciales ( $AUC$  y  $C_{max}$ ) para la fase de liberación inmediata y la fase de liberación prolongada durante 0-2 horas y 2-24 horas. Los resultados demostraron bioequivalencia en los estudios en ayunas entre Metilfenidato Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) y el medicamento de referencia para las fases de liberación inmediata y prolongada. Sin embargo, los parámetros farmacocinéticos (FC) de la fase de liberación inmediata ( $C_{max(0-2h)}$ ,  $AUC_{(0-2h)}$ ) para el estudio con alimento no estaban dentro del intervalo de aceptación según los criterios convencionales del 80 %-125 %. Los parámetros FC del estudio con alimento para la fase de liberación inmediata fueron los siguientes:  $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$  y  $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$  (IC del 90 %).

El solicitante/TAC afirmó que esto se debe principalmente a la variabilidad intraindividual (66,5 % para la  $C_{max(0-2h)}$ , 110,1 % para el  $AUC_{(0-2h)}$ ) que se observa en esta primera fase, ya que los estimadores puntuales  $C_{max(0-2h)}$  y  $AUC_{(0-2h)}$  están muy cerca del 100 %, lo que indica que, con un tamaño de muestra adecuado, podría haberse demostrado bioequivalencia también para estos dos parámetros.

Para apoyar la afirmación de que la elevada variabilidad observada en el estudio con alimento puede atribuirse a condiciones fisiológicas tras la ingestión de una comida rica en grasas y no a diferencias entre las formulaciones de prueba y de referencia, se presentó un análisis de datos de la bibliografía científica y de los resultados obtenidos en el estudio con alimento.

Lee *et al.* 2003 investigaron la farmacocinética de Ritalin LA 40 mg cápsulas (Metilfenidato hidrocloreuro que también comprende un componente de LI y otro de ER) en ayunas y después de la administración de un desayuno rico en grasas. Observaron que los perfiles iniciales de metilfenidato eran más variables entre las personas que habían desayunado que entre las que habían permanecido en ayunas.

Con respecto a los resultados obtenidos en el estudio con alimento (2009-18-PRT-2), se demostró que, cuando se comparaba con el estudio en ayunas, varias personas no presentaban un perfil bifásico, sino

un perfil continuo sin un máximo temprano, en el que las concentraciones de metilfenidato aumentan lentamente después de una demora variable. Se observaron dos tipos de perfiles: el primero era bifásico («perfil diana» del medicamento de referencia Concerta), en el que las concentraciones plasmáticas alcanzan un máximo temprano seguido de un descenso o aproximadamente una meseta; el segundo perfil era continuo sin un máximo temprano, en el que las concentraciones de metilfenidato aumentan lentamente tras una demora variable.

El solicitante/TAC afirmó que la administración de una formulación bifásica de liberación modificada de metilfenidato con una comida rica en grasas tiene un efecto importante sobre el vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito y, por tanto, puede producir formas diferentes en los perfiles farmacocinéticos en la primera fase de absorción.

Aunque la fracción de liberación inmediata de la forma farmacéutica también se disuelve rápidamente, lo hace en el quimo. Por tanto, el fármaco disuelto queda atrapado por la comida rica en grasas en el estómago y no puede atravesar fácilmente el contenido de este. Así, el fármaco disuelto proveniente de la fracción de liberación inmediata de la formulación llega al intestino con retraso. En consecuencia, el proceso continuo de absorción de la fracción de liberación inmediata parece superponerse al de absorción de la fracción de liberación prolongada de la formulación bifásica.

En estas condiciones, no es factible la separación clara entre la fracción de liberación inmediata y de liberación prolongada que requiere el documento de posición de Preguntas y respuestas.

El solicitante/TAC aportó, además, una nueva evaluación de los datos provenientes del estudio con alimento basado en los distintos perfiles de concentración plasmática observados en este estudio. El estudio evaluó a las personas que presentaban el característico perfil bifásico de la formulación de liberación por osmosis del metilfenidato durante la fase inicial para el medicamento de prueba y de referencia ( $n = 8$ ), y excluyó a las personas con un perfil continuo para al menos uno de los tratamientos.

Los resultados demostraron que, al identificar los perfiles verdaderamente bifásicos para la fase de absorción inicial, se demostraba bioequivalencia en términos de AUC y  $C_{max}$  durante la fase inicial entre ambos productos investigados. Esto también se debe al hecho de que se redujo la variabilidad intraindividual (19 % en lugar de 110 % para el AUC y 12 % en lugar de 67 % para la  $C_{max}$ ) al tener en cuenta solo las personas que demostraban un pico delimitado para la fase inicial en condiciones de ingestión de alimentos ricos en grasa.

El CHMP considera que el solicitante/TAC aportó datos suficientes para demostrar que la variabilidad observada en el estudio con alimento (0-2 horas) no se debe a diferencias entre el medicamento de prueba y de referencia, sino que se debe a un efecto del alimento, que retrasa la absorción del principio activo procedente de la capa de liberación inmediata.

#### *Datos farmacéuticos*

La formulación de metilfenidato de Hexal está diseñada con un recubrimiento externo que contiene la fracción de liberación inmediata y que rodea el núcleo de liberación prolongada (controlada por osmosis). Si se compara con el producto innovador, el producto de prueba contiene excipientes similares en las mismas cantidades en la capa externa del fármaco. La disolución es rápida para la capa más externa y similar entre el medicamento de prueba y el de referencia en diversos medios y en el intervalo de pH de 1 a 6,8, así como en FeSSIF (fluido intestinal simulado con presencia de alimentos) y FeSSGF (fluido gástrico simulado con presencia de alimentos).

Los otros perfiles de disolución *in vitro* del medicamento de prueba y de referencia sin la capa de liberación inmediata demuestran que se observa una demora en la fracción de liberación prolongada y que el principio activo de la capa de liberación inmediata se libera rápidamente y de forma

independiente de la fracción de liberación prolongada. Todos los resultados *in vivo* e *in vitro* indican que la fase de liberación prolongada (controlada por osmosis) no se ve afectada por la ingestión de alimento. Queda demostrada la bioequivalencia para la fase de liberación prolongada (2-24 h) en términos de AUC y C<sub>max</sub> en ayunas y con alimento.

Basándose en la argumentación anterior, para demostrar la bioequivalencia de una formulación de liberación inmediata muy soluble se considera razonable analizar la fase de liberación inmediata por separado y el estado de ayunas se considera más sensible a la hora de detectar diferencias entre el medicamento de prueba y el de referencia.

#### *Exención de realizar estudios con alimento para las dosis de 18 mg y 36 mg*

Solo se ha estudiado la bioequivalencia con alimento en la dosis de 54 mg. El estudio con alimento realizado con la mayor dosis de 54 mg se extrapola a las dosis menores (18 y 36 mg). La exención de los estudios con alimento para las dosis menores se considera justificada por los siguientes motivos:

- todas las dosis tienen la misma composición cualitativa
- todas las dosis son elaboradas por el mismo fabricante y mediante el mismo proceso
- todas las dosis muestran perfiles de disolución comparables en diversos medios en el intervalo de pH de 1 a 6,8, en FeSSIF y FeSSGF
- el metilfenidato exhibe una cinética lineal en todas las dosis
- la capa externa de fármaco tiene una composición proporcional en todas las dosis y la proporción entre la cantidad de la membrana semipermeable y el área superficial es comparable en todas las dosis del producto cuya autorización se solicita. Estas proporciones se consideran un elemento clave responsable de la liberación controlada del fármaco a partir del núcleo del comprimido.

Además, el proyecto de directriz sobre evaluación farmacocinética y clínica de las formas de administración de liberación modificada (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) especifica que los criterios normativos aplicados a los productos bifásicos de liberación modificada deben seguir los criterios que se aplican a la fase de liberación prolongada con parámetros farmacocinéticos adicionales (AUC y C<sub>max</sub> parciales). El planteamiento de aplicar los requisitos a una formulación monodosis (6.1.1 de la directriz) y de realizar un estudio con alimento se considera adecuado, con la justificación de exención anterior.

Por otra parte, según parece, la fracción de liberación prolongada de la formulación no se ve afectada significativamente por el alimento, lo que se confirma por los resultados similares obtenidos en los estudios con la dosis de 54 mg en ayunas y con alimento, respectivamente, para el medicamento de prueba y de referencia. Por tanto, es de esperar que, en los estudios con alimento con las dosis menores, se obtengan resultados similares a los derivados de los estudios en ayunas para estas dosis. Los resultados de disolución *in vitro* también confirman que el alimento no tiene ningún efecto, ya que la disolución no se ve afectada por los diferentes pH dentro del intervalo fisiológico ni por la aplicación de los medios de disolución FeSSGF o FeSSIF para ninguna de las dosis.

Con respecto a la fracción de liberación inmediata de la formulación, también se considera que se cumplen los requisitos para su exención, ya que para esta fracción de la formulación se usan composiciones proporcionales. La capa más externa de la formulación se disuelve y el metilfenidato muy soluble se libera inmediatamente.

Basándose en el razonamiento anterior, el CHMP aceptó la argumentación presentada por el solicitante/TAC y coincidió en que está justificada la exención de los estudios con alimento para las dosis inferiores (18 mg y 36 mg).

## ***Motivos para el dictamen positivo***

Considerando que

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje promovido por Dinamarca conforme al artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE. Los Países Bajos y Alemania juzgaron que la concesión de la autorización de comercialización supone un posible riesgo grave para la salud pública.
- El Comité revisó todos los datos presentados por solicitante para apoyar la bioequivalencia entre Metilfenidato Hexal comprimidos de liberación prolongada de 18 mg, 36 mg, 54 mg y el medicamento de referencia.
- El Comité estima que se ha demostrado la bioequivalencia en ayunas para las fases de liberación inmediata y prolongada, y con alimento para la fase de liberación prolongada.
- El Comité reconoció que no se cumplían los criterios convencionales de bioequivalencia para la fase de liberación inmediata en el estudio con alimento. No obstante, considera que la desviación observada es atribuible a la variabilidad entre personas y a las condiciones fisiológicas tras la ingestión de una comida rica en grasas, y que dicha desviación no se traduce en diferencias de calidad entre Metilfenidato Hexal y las formulaciones de referencia.
- El Comité estima que está justificada la exención de los estudios con alimento para las dosis menores (18 mg y 36 mg).

El CHMP ha recomendado conceder las autorizaciones de comercialización, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto siguen siendo las versiones últimas acordadas durante el procedimiento del grupo de coordinación que se mencionan en el Anexo III para Metilfenidato Hexal y denominaciones asociadas (ver Anexo I).