

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif présentés par l'Agence européenne des médicaments

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Methylphenidate Hexal et noms associés (voir Annexe I)

Methylphenidate Hexal, qui contient le principe actif chlorhydrate de méthylphénidate, est un comprimé osmotique pelliculé à libération prolongée contrôlée, avec un noyau à deux couches. Le produit est une formulation biphasique à libération modifiée, avec une phase de libération immédiate (LI) et une phase de libération prolongée (LP).

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg et 54 mg) est indiqué dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, à raison d'une fois par jour dans la matinée, et peut être pris avec ou sans nourriture. La demande concernant Methylphenidate Hexal est par conséquent fondée sur des études de bioéquivalence entre le produit faisant l'objet de la demande et le produit de référence.

La demande d'autorisation de mise sur le marché présentée dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle (PRM) d'usage répété pour le médicament Methylphenidate Hexal comprimés 18 mg, 36 mg, 54 mg est une demande générique déposée conformément à l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE. La demande pour Methylphenidate Hexal est, par conséquent, fondée sur des études de bioéquivalence entre le produit faisant l'objet de la demande et le produit de référence.

Au cours de la PRM d'usage répété, l'Allemagne et les Pays-Bas ont exprimé l'avis que la bioéquivalence en conditions d'alimentation utilisant les paramètres partiels (à savoir la concentration maximale_(0-2h) ($C_{\max(0-2h)}$), l'aire sous la courbe_(0-2h) ($ASC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $ASC_{(2-24h)}$), n'avait pas été démontrée entre le produit faisant l'objet de la demande et le produit de référence. L'étude en conditions d'alimentation ne répondait pas aux critères d'acceptation standard pour la bioéquivalence en ce qui concerne la phase de libération immédiate ($ASC_{(0-2h)}$ et $C_{\max(0-2h)}$). L'utilisation des paramètres partiels en conditions d'alimentation a été considérée comme étant nécessaire, car le produit de référence peut également être pris avec de la nourriture. Par conséquent, la bioéquivalence en conditions d'alimentation doit être démontrée pour les deux phases d'absorption (LI et LP). De plus, l'extrapolation de l'étude menée en conditions d'alimentation avec le dosage le plus élevé de 54 mg aux dosages plus faibles n'a pas été jugée acceptable.

La PRM d'usage répété s'est achevée au jour 210, la plupart des États membres concernés acceptant les conclusions du rapport d'évaluation de l'État membre de référence, à l'exception de l'Allemagne et des Pays-Bas, qui ont exprimé une inquiétude quant à un risque potentiel grave pour la santé publique (RPGSP). Une saisine a donc été formée auprès du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)]; la principale inquiétude de l'Allemagne et les Pays-Bas n'ayant pu être levée au cours de la procédure du CMD(h), la question a été transmise au CHMP.

D'après le document «Questions et réponses: Avis sur des questions spécifiques adressées au groupe de travail sur la pharmacocinétique» (EMA/618604/2008 Rev. 7, 13 février 2013) pour une formulation biphasique générique à libération modifiée, l'équivalence avec le produit de référence doit être montrée tant pour l'ampleur que pour la vitesse d'absorption (que reflètent l'ASC et la C_{\max} pour les critères conventionnels de bioéquivalence), séparément pour les deux phases de libération, immédiate et prolongée:

- pour la première phase, l'évaluation de l'équivalence doit reposer sur l'ASC tronquée à partir du temps $t = 0$ jusqu'au moment du point limite décrivant la fraction de la dose faisant l'objet de la libération immédiate, ainsi que sur la C_{\max} atteinte pendant la première phase;

- pour la seconde phase, l'évaluation de l'équivalence doit reposer sur l'ASC à partir du moment du point limite jusqu'à la fin de la période d'observation, ainsi que sur la C_{max} atteinte pendant la seconde phase.

Ces considérations sont en principe valables pour des études menées en conditions d'alimentation et de jeûne. S'il n'est pas prévu de profil pharmacocinétique significativement différent entre les conditions d'alimentation et l'état de jeûne, les moments du point limite doivent être identiques.

Les premières études pharmacocinétiques ont été réalisées par le demandeur/titulaire de l'AMM en 2009-2010 et présentées lors de la première procédure décentralisée, qui a débuté en janvier 2011. La présente procédure d'usage répété a commencé en avril 2012, deux mois après la publication du document de prise de position de l'EMA Questions & réponses (EMA/618604/2008 Rev. 4) concernant les formulations biphasiques. Les études pharmacocinétiques ayant été réalisées en 2009-2010, le document de prise de position Q&R n'a pas été pris en compte par le demandeur/titulaire de l'AMM.

Données pharmacocinétiques

Pour justifier la requête, le demandeur/titulaire de l'AMM a réalisé trois études avec des doses uniques en conditions de jeûne avec les comprimés 18, 36 et 54 mg et une étude avec une dose unique en conditions d'alimentation avec le comprimé 54 mg. Le requérant/titulaire de l'AMM demande l'extrapolation des résultats de l'étude en conditions d'alimentation menée avec le comprimé 54 mg aux dosages inférieurs.

Les études en conditions d'alimentation et de jeûne ont démontré la bioéquivalence entre le produit testé et le produit de référence sur la totalité de l'intervalle entre les doses ($ASC_{(0-24h)}$ et $C_{max(0-24h)}$). L'indice de confiance (IC) à 90 % de ces mesures se situait dans l'intervalle de d'acceptation de 80 % - 125 %. Les études ont démontré la bioéquivalence entre le produit testé et le produit de référence conformément aux exigences des lignes directrices pour une forme de dosage à libération modifiée (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 et Note for Guidance on Modified Release Oral et Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**), en vigueur au moment de la réalisation de l'étude (2009 – 2010).

Dans une analyse *post-hoc*, le demandeur/titulaire de l'AMM a présenté des résultats complémentaires de paramètres partiels (ASC et C_{max}) pour la phase de libération immédiate et la phase de libération prolongée sur les intervalles de temps 0 à 2 heures et 2 à 24 heures. Les résultats ont montré que la bioéquivalence avait été démontrée par les études en conditions de jeûne entre Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) et le produit de référence pour la phase de libération immédiate et la phase de libération prolongée. Cependant, les paramètres pharmacocinétiques (PK) pour la phase de libération immédiate ($C_{max(0-2h)}$, $ASC_{(0-2h)}$) dans l'étude en conditions d'alimentation ne répondaient pas aux critères conventionnels de 80 % à 125 %. Les paramètres PK dans l'étude en conditions d'alimentation pour la phase de libération immédiate étaient les suivants: $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ et $ASC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (IC à 90 %).

Le demandeur/titulaire de l'AMM a affirmé que cela est principalement attribuable à la forte variation intra-sujets (66,5 % pour la $C_{max(0-2h)}$ et 110,1 % pour l' $ASC_{(0-2h)}$) observée dans cette première phase, car les estimations de points $C_{max(0-2h)}$ et $ASC_{(0-2h)}$ sont très proches de 100 %, ce qui indique qu'avec une taille d'échantillon appropriée, la bioéquivalence aurait pu être montrée également pour ces deux paramètres.

Pour justifier l'affirmation que la forte variation observée dans l'étude en conditions d'alimentation est attribuable aux conditions physiologiques prévalant après la prise d'un repas riche en graisses et non à des différences entre la formulation testée et la formulation de référence, le demandeur a fourni une discussion de données issues de la littérature et les résultats obtenus dans l'étude menée en conditions d'alimentation.

Lee *et al.* 2003 ont étudié les propriétés pharmacocinétiques de Ritalin LA 40 mg capsule (chlorhydrate de méthylphénidate contenant également un composant à LI et LP) en conditions de jeûne et après administration d'un petit déjeuner riche en graisses. Ils ont observé que les profils initiaux du méthylphénidate étaient plus variables entre les sujets en conditions d'alimentation que dans l'état de jeûne.

Concernant les résultats obtenus dans l'étude menée en conditions d'alimentation (2009-18-PRT-2), il a été montré qu'en comparaison de l'étude menée en état de jeûne, plusieurs sujets ne présentaient pas un profil biphasique, mais un profil continu, sans un premier pic de concentration, avec une lente augmentation des concentrations de méthylphénidate après un temps de décalage irrégulier. Deux types de profils ont été observés. Le premier était un profil biphasique ("profil cible" du produit de référence Concerta), avec un premier pic, suivi d'une diminution ou d'une courbe approximativement en plateau des concentrations plasmatiques. Le second profil était un profil sans premier pic, avec une lente augmentation des concentrations de méthylphénidate après un temps de décalage irrégulier.

Le demandeur/titulaire de l'AMM a affirmé que l'administration d'une formulation biphasique de méthylphénidate à libération modifiée avec un repas riche en graisses a un effet majeur sur le temps de vidange de l'estomac et de transit et peut de ce fait conduire à des formes différentes des profils pharmacocinétiques pour la première phase d'absorption.

Bien que la dissolution de la partie à libération immédiate de la forme de dosage soit rapide, elle intervient au milieu du chyme. Le médicament dissous est ainsi piégé dans l'estomac par le repas riche en graisses et ne peut pas facilement éviter les contenus gastriques. Par conséquent, le médicament dissous de la partie à libération immédiate de la forme de dosage n'atteint l'intestin qu'avec un certain retard. Il en résulte que le processus prolongé d'absorption de la fraction à libération immédiate semble se superposer à l'absorption de la fraction à libération prolongée de la formation biphasique.

La détermination d'un point limite bien net entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération prolongée, qui est requise dans le document de prise de position Q&R, n'est pas faisable dans ces conditions.

Le demandeur/titulaire de l'AMM a par ailleurs présenté une réévaluation des données provenant de l'étude menée en conditions d'alimentation, sur la base des différents types de profils plasmatiques observés dans cette étude. Cette dernière visait à évaluer les sujets qui présentaient le profil biphasique caractéristique de la formulation osmotique de méthylphénidate à libération modifiée, pendant la phase initiale, tant pour le produit testé que pour le produit de référence ($n = 8$), et excluait les sujets présentant un profil continu pour au moins l'un des traitements.

Les résultats ont montré qu'en identifiant de véritables profils biphasiques pour la première phase d'absorption, la bioéquivalence est prouvée à la fois pour l'ASC et pour la C_{max} pendant la phase initiale entre les deux produits utilisés dans l'étude. Cela est également dû au fait que la variation intra-individuelle diminuait (19 % au lieu de 110 % pour l'ASC et 12 % au lieu de 67 % pour la C_{max}), quand seuls étaient pris en compte les sujets présentant un pic distinct pour la phase initiale dans les conditions d'une alimentation riche en graisses.

Le CHMP est d'avis que le demandeur/titulaire de l'AMM a présenté des éléments suffisants pour prouver que la variabilité observée dans l'étude menée en conditions d'alimentation (0-2 heures) n'est pas liée à des différences entre le produit testé et le produit de référence, mais qu'elle est liée à un effet induit par l'apport de nourriture, qui retarde l'absorption du principe actif de la couche à libération immédiate.

Données pharmaceutiques

La formulation de Methylphenidate Hexal est conçue avec un pelliculage contenant la partie à libération immédiate entourant le noyau à libération prolongée (à contrôle osmotique). Comparé au produit original, le produit testé contient des excipients similaires, en quantités identiques, dans le pelliculage du comprimé. La dissolution est rapide pour le pelliculage et similaire pour le produit testé et le produit de référence dans différents milieux et pour des pH de 1 à 6,8, ainsi que dans le milieu «FeSSIF» (*Fed state simulated intestinal fluid*) mimant le contenu intestinal après un repas et dans le milieu FeSSGF (*Fed state simulated gastric fluid*) mimant le liquide gastrique après un repas.

Les autres profils de dissolution *in vitro* du produit testé et du produit de référence sans le pelliculage à libération immédiate démontrent qu'un décalage est observé pour la partie à libération prolongée et que le principe actif dans la couche à libération immédiate est libéré rapidement et indépendamment de la partie à libération prolongée. Tous les résultats *in vivo* et *in vitro* indiquent que la phase de libération prolongée (à contrôle osmotique) n'est pas modifiée par la prise de nourriture. La bioéquivalence a été démontrée pour la phase de libération prolongée (2-24 h) pour l'ASC et la C_{\max} en conditions d'alimentation et de jeûne.

Sur la base de la discussion ci-dessus, il est jugé raisonnable d'examiner la phase de libération immédiate séparément, et les conditions de jeûne sont jugées plus sensibles en ce qui concerne la détection d'une différence entre le produit testé et le produit de référence pour une formulation à libération immédiate hautement soluble, afin de fournir la preuve de la bioéquivalence.

Dérogation pour les études en conditions d'alimentation pour les dosages 18 mg et 36 mg

La bioéquivalence en conditions d'alimentation n'a été étudiée que pour le dosage 54 mg. L'étude menée en conditions d'alimentation avec le dosage le plus élevé de 54 mg a été extrapolée aux dosages plus faibles (18 et 36 mg). La dérogation des études menées en conditions d'alimentation pour les dosages plus faibles est jugée justifiée pour les raisons suivantes:

- tous les dosages présentent la même composition qualitative;
- tous les dosages sont produits par le même fabricant et selon le même procédé;
- tous les dosages présentent des profils de dissolution comparables dans différents milieux, pour des pH de 1 à 6,8, dans les milieux FeSSIF et FeSSGF;
- les paramètres cinétiques pour le méthylphénidate sont linéaires pour tous les dosages;
- le pelliculage est proportionnel en composition pour tous les dosages et le rapport entre la quantité de membrane semi-perméable et l'aire de la surface est comparable pour tous les dosages du produit faisant l'objet de la demande. Ces rapports sont considérés comme l'élément essentiel responsable de la libération contrôlée du médicament à partir du noyau du comprimé.

De plus, le projet de note explicative sur l'évaluation pharmacocinétique et clinique des formes de dosage à libération modifiée (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) précise que les critères réglementaires appliqués aux produits biphasiques à libération modifiée doivent correspondre aux critères appliqués à la phase de libération prolongée avec des paramètres pharmacocinétiques supplémentaires (ASC et C_{\max} partielles). L'approche consistant à appliquer les exigences à remplir pour une formulation composée d'un seul élément (paragraphe 6.1.1 de la note explicative) et à réaliser une étude en conditions d'alimentation est considérée comme adéquate, avec la justification de la dérogation fournie ci-dessus.

En outre, il apparaît que la partie à libération prolongée de la formulation n'est pas modifiée de façon significative par la prise d'aliments, ce qui est confirmé par les résultats similaires obtenus dans les études menées avec le dosage 54 mg, respectivement en conditions de jeûne et d'alimentation, tant

pour le produit testé que pour le produit de référence. Par conséquent, il est prévu que des études menées en conditions d'alimentation avec les dosages plus faibles donneraient des résultats similaires à ceux obtenus dans les études menées en conditions de jeûne pour ces dosages. Les résultats de dissolution *in vitro* confirment également qu'il n'y a pas d'effet de la prise de nourriture, car la dissolution n'est pas modifiée par les différents pH de l'intervalle physiologique, ni par l'utilisation des milieux de dissolution FeSSGF ou FeSSIF, pour aucun des dosages.

Concernant la partie à libération immédiate de la formulation, il est également considéré que les critères pour la dérogation sont respectés pour cette partie, pour laquelle des compositions proportionnelles sont utilisées. La couche externe de la formulation se dissout et libère immédiatement le méthylphénidate hautement soluble.

Sur la base de la discussion ci-dessus, le CHMP a accepté les arguments présentés par le demandeur/titulaire de l'AMM et a convenu que la dérogation des études en conditions d'alimentation pour les dosages plus faibles (18 mg et 36 mg) est justifiée.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- le comité a examiné la notification de la saisine formée par le Danemark au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE. Les Pays-Bas et l'Allemagne ont considéré que l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché représente un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a passé en revue toutes les données présentées par le demandeur pour étayer la bioéquivalence entre Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg, comprimés à libération prolongée, et le produit de référence;
- le comité est d'avis que la bioéquivalence a été démontrée en conditions de jeûne pour la phase de libération immédiate et la phase de libération prolongée, ainsi qu'en conditions d'alimentation pour la phase de libération prolongée;
- le comité a reconnu que les critères conventionnels pour établir la bioéquivalence n'étaient pas respectés pour la phase de libération immédiate dans l'étude en conditions d'alimentation. Cependant, le comité estime que l'écart observé est attribuable à la variation inter-sujets et aux conditions physiologiques prévalant après la prise d'un repas riche en graisses et que cela ne traduit pas des différences de qualité entre Methylphenidate Hexal et les formulations de référence;
- le comité est d'avis que la dérogation des études en conditions d'alimentation pour les dosages plus faibles (18 mg et 36 mg) est justifiée,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage restent identiques aux versions finales auxquelles est parvenu le groupe de coordination au cours de sa procédure, comme mentionné dans l'Annexe III pour Methylphenidate Hexal et noms associés (voir Annexe I).