

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere favorevole presentato dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Metilfenidato Hexal e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Metilfenidato Hexal, che contiene il principio attivo metilfenidato cloridrato, è una compressa rivestita con film a rilascio prolungato controllato per osmosi e con nucleo a doppio strato. Il prodotto è una formulazione bifasica a rilascio modificato, con una fase a rilascio immediato (IR) e una fase a rilascio prolungato (PR).

Metilfenidato Hexal (18 mg, 36 mg e 54 mg) è indicato nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) nei bambini e ragazzi di età compresa tra 6 e 18 anni. È somministrato una volta al giorno la mattina e può essere assunto con o senza cibo. La domanda relativa a Metilfenidato Hexal si basa quindi sugli studi di bioequivalenza tra il prodotto oggetto di detta domanda e il prodotto di riferimento.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio attraverso la procedura di mutuo riconoscimento (MRP) con uso ripetuto presentata per il medicinale Metilfenidato Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg in compresse è una domanda generica in conformità all'Articolo 10.1 della direttiva 2001/83/CE. La domanda relativa a Metilfenidato Hexal si basa quindi sugli studi di bioequivalenza tra il prodotto oggetto di detta domanda e il prodotto di riferimento.

Durante la MRP con uso ripetuto, la Germania e i Paesi Bassi hanno espresso il parere che non fosse stata dimostrata la bioequivalenza in condizioni di stomaco pieno utilizzando le metriche parziali [ovvero, concentrazione massima (0-2h) ($C_{max(0-2h)}$), area sotto la curva_(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$] tra il prodotto oggetto della domanda e il prodotto di riferimento. Lo studio a stomaco pieno non è riuscito a soddisfare i criteri di accettazione standard per la bioequivalenza per la fase a rilascio immediato ($AUC_{(0-2h)}$ e $C_{max(0-2h)}$). L'utilizzo di metriche parziali in condizione di stomaco pieno è stato considerato necessario in quanto il prodotto di riferimento può essere assunto anche con cibo. Pertanto doveva essere dimostrata la bioequivalenza in condizioni di stomaco pieno per le due fasi di assorbimento (IR e PR). Inoltre, l'estrapolazione dello studio a stomaco pieno condotto con il dosaggio più alto (54 mg) ai dosaggi più bassi non è stata considerata accettabile.

La MRP con uso ripetuto è stata chiusa il giorno 210, quando la maggior parte dei CMS concordava sulle conclusioni della relazione di valutazione dell'RMS, eccetto la Germania e i Paesi Bassi che hanno segnalato un potenziale grave rischio per la salute pubblica (PSRPH). È quindi stato avviato un deferimento al CMDh, durante il quale non è stato possibile risolvere la principale preoccupazione espressa dalla Germania e dai Paesi Bassi; la questione è stata quindi deferita al CHMP.

Secondo il documento Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 February 2013) [Domande e risposte: posizioni su questioni specifiche rivolte al gruppo di lavoro per la farmacocinetica (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 febbraio 2013)] per una formulazione bifasica generica a rilascio modificato, l'equivalenza con il prodotto di riferimento deve essere dimostrata sia per la misura sia per il tasso di assorbimento (riflettendo AUC e C_{max} per i criteri di bioequivalenza convenzionali), separatamente sia per la fase a rilascio immediato sia per quella a rilascio esteso:

- per la prima fase, la valutazione dell'equivalenza deve basarsi sull' AUC troncata da $t=0$ fino al tempo limite descrivendo la frazione di dose a rilascio immediato e su C_{max} durante la prima fase;
- per la seconda fase, la valutazione dell'equivalenza deve basarsi sull' AUC dal tempo limite fino al termine del periodo di osservazione e su C_{max} durante la seconda fase.

In linea di principio, queste considerazioni sono valide per gli studi in condizione di stomaco pieno e di digiuno. Se non si prevede un profilo farmacocinetico significativamente differente tra la condizione di digiuno e di stomaco pieno, il punto limite temporale deve essere identico.

I primi studi di farmacocinetica sono stati effettuati dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel 2009-2010 e presentati nella prima DCP a partire da gennaio 2011. L'attuale procedura con uso ripetuto è iniziata ad aprile 2012, due mesi dopo la pubblicazione del documento Domande e risposte dell'EMA (EMA/618604/2008 Rev. 4) riguardante le formulazioni bifasiche. Poiché gli studi di farmacocinetica sono stati effettuati nel 2009-2010, il documento Domande e risposte non è stato preso in considerazione dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dati farmacocinetici

A sostegno della domanda, il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha effettuato tre studi su dose singola in condizioni di digiuno con le compresse da 18, 36 e 54 mg e uno studio su dose singola in condizioni di stomaco pieno con la compressa da 54 mg. Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio richiede l'estrapolazione dei risultati dallo studio a stomaco pieno con la compressa da 54 mg per i dosaggi inferiori.

Gli studi in condizioni di stomaco pieno e di digiuno hanno dimostrato la bioequivalenza tra il prodotto allo studio e quello di riferimento usando l'intero intervallo di dose ($AUC_{(0-24h)}$ e $C_{max(0-24h)}$). Il CI del 90% per queste misure era nell'intervallo di accettazione dell'80%-125%. Gli studi hanno dimostrato la bioequivalenza tra il prodotto allo studio e quello di riferimento in conformità ai requisiti delle linee guida per una forma di dosaggio a rilascio modificato (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 e Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) in vigore al momento della conduzione dello studio (2009 – 2010).

In un'analisi post-hoc, il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre fornito i risultati per metriche parziali (AUC e C_{max}) per la fase a rilascio immediato e la fase a rilascio esteso entro 0-2 ore e 2-24 ore. I risultati hanno evidenziato che la bioequivalenza è stata dimostrata per gli studi in condizioni di digiuno tra Metilfenidato Hexal (18mg, 36mg, 54mg) e il prodotto di riferimento per la fase a rilascio immediato e quella a rilascio prolungato. Tuttavia, i parametri farmacocinetici (PK) per la fase a rilascio immediato ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) per lo studio a stomaco pieno non rientravano nei criteri convenzionali dell'80%-125%. I parametri farmacocinetici per lo studio a stomaco pieno per la fase a rilascio immediato erano i seguenti: $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ e $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (CI 90%).

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che questo debba essere principalmente attribuito all'elevata variabilità intra-soggetti (66,5% per $C_{max(0-2h)}$, 110,1% per $AUC_{(0-2h)}$) osservata in questa fase iniziale in quanto gli stimatori puntuali $C_{max(0-2h)}$ e $AUC_{(0-2h)}$ sono molto vicini al 100%, a indicare che con un campione di misura adeguata si sarebbe potuto dimostrare la bioequivalenza anche per questi due parametri.

A sostegno dell'affermazione che l'elevata variabilità osservata nello studio a stomaco pieno sia da attribuire alle condizioni fisiologiche dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi e non a differenze tra la formulazione allo studio e quella di riferimento si riporta una discussione sui dati bibliografici e i risultati ottenuti nello studio a stomaco pieno.

Lee *et al.* 2003 hanno studiato la farmacocinetica di Ritalin LA 40 mg in capsule (metilfenidato cloridrato consistente anche in un componente IR ed ER) in condizioni di digiuno e dopo la somministrazione di una colazione ad alto contenuto di grassi. Essi hanno osservato che i profili di

metilfenidato iniziali erano più variabili tra i soggetti nello stato a stomaco pieno rispetto a quelli nello stato a digiuno.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti nello studio a stomaco pieno (2009-18-PRT-2), è stato evidenziato che quando confrontati con lo studio a digiuno diversi soggetti non avevano un profilo bifasico, bensì un profilo continuo senza un massimo iniziale, mentre le concentrazioni di metilfenidato aumentano lentamente dopo un tempo di latenza irregolare. Sono stati osservati due tipi di profili. Il primo era un profilo bifasico ("profilo bersaglio" del prodotto di riferimento, Concerta) con un massimo iniziale seguito da una diminuzione o un plateau approssimato nelle concentrazioni plasmatiche. Il secondo profilo era un profilo continuo senza un massimo iniziale, mentre le concentrazioni di metilfenidato aumentano lentamente dopo un tempo di latenza irregolare.

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che la somministrazione di una formulazione bifasica di metilfenidato a rilascio modificato con un pasto ad alto contenuto di grassi ha sensibili conseguenze sullo svuotamento gastrico e sul tempo di transito e quindi può condurre a forme differenti nei profili farmacocinetici nella fase di assorbimento iniziale.

Nonostante anche la parte a rilascio immediato della forma di dosaggio si dissolva rapidamente, questo avviene al centro del chimo. Il farmaco disciolto viene quindi intrappolato dal pasto ad alto contenuto di grassi nello stomaco senza poter oltrepassare agevolmente il contenuto dello stomaco. Di conseguenza, il farmaco disciolto dalla porzione a rilascio immediato della forma di dosaggio raggiunge l'intestino con ritardo. Ne consegue che il processo di assorbimento prolungato della frazione a rilascio immediato sembra sovrapporsi all'assorbimento della frazione a rilascio prolungato della formulazione bifasica.

In queste condizioni non è possibile stabilire un chiaro valore di soglia tra la frazione a rilascio immediato e quella a rilascio ritardato come richiesto dal documento Domande e risposte.

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inoltre fornito una nuova valutazione dei dati dallo studio a stomaco pieno basata sui differenti tipi di profili plasmatici osservati in questo studio. Lo studio ha valutato i soggetti che hanno mostrato il caratteristico profilo bifasico della formulazione di metilfenidato a rilascio osmotico durante la fase iniziale sia per il test sia per il riferimento (n=8) e ha escluso i soggetti che mostravano un profilo continuo per almeno uno dei trattamenti.

I risultati hanno evidenziato che identificando i profili bifasici reali per la fase di assorbimento iniziale viene dimostrata la bioequivalenza sia per AUC che per C_{max} durante la fase iniziale tra entrambi i prodotti studiati. Questo è inoltre dovuto al fatto che la variabilità intra-individuale è diminuita (19% invece del 110% per AUC e 12% invece del 67% per C_{max}) tenendo conto solo di quei soggetti che presentano un picco distinto per la fase iniziale in condizioni di stomaco pieno ad alto contenuto di grassi.

Il CHMP è del parere che il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia fornito prove sufficienti per dimostrare che la variabilità osservata nello studio a stomaco pieno (0-2 ore) non è correlata a differenze tra il prodotto allo studio e quello di riferimento, ma è correlata a un effetto indotto dal cibo, che ritarda l'assorbimento del principio attivo dello strato a rilascio immediato.

Dati farmaceutici

La formulazione di Metilfenidato Hexal è stata progettata con un rivestimento esterno contenente la parte a rilascio immediato che circonda il nucleo a rilascio prolungato (controllato per osmosi). Rispetto al prodotto originatore, il prodotto allo studio contiene eccipienti simili nelle stesse quantità nel rivestimento del farmaco esterno. La dissoluzione è rapida per il rivestimento esterno e simile tra il prodotto del test e quello di riferimento in vari mezzi nell'intervallo di pH da 1 a 6,8 nonché in

condizioni FeSSIF (Fed state simulated intestinal fluid) che simula il succo enterico nello stato a stomaco pieno e FeSSGF (Fed state simulated gastric fluid), che simula il succo gastrico nello stato a stomaco pieno).

I profili di dissoluzione in vitro supplementari del prodotto allo studio e di quello di riferimento senza il rivestimento a rilascio immediato dimostrano che è osservabile un tempo di latenza per la parte a rilascio prolungato e che il principio attivo nello strato immediato viene rilasciato rapidamente e indipendentemente dalla parte a rilascio prolungato. Tutti i risultati in vivo e in vitro indicano che la fase a rilascio prolungato (controllato per osmosi) non è influenzata dall'assunzione di cibo. La bioequivalenza è stata dimostrata per la fase a rilascio prolungato (2-24h) per AUC e C_{max} in condizione di stomaco pieno e di digiuno.

Sulla base della succitata discussione, si considera ragionevole guardare alla fase a rilascio immediato separatamente e le condizioni di digiuno sono considerate più sensibili al fine di rilevare la differenza tra prodotto allo studio e di riferimento e fornire prove di bioequivalenza in una formulazione a rilascio immediato altamente solubile.

Deroga degli studi in condizioni di stomaco pieno per i dosaggi da 18 mg e 36 mg

La bioequivalenza in condizioni di stomaco pieno è stata studiata solo nel dosaggio da 54 mg. Lo studio a stomaco pieno condotto con il dosaggio più alto da 54 mg è stato estrapolato ai dosaggi inferiori (18 e 36 mg). La deroga degli studi in condizioni di stomaco pieno per i dosaggi inferiori è considerata motivata dalle seguenti ragioni:

- tutti i dosaggi hanno la stessa composizione qualitativa;
- tutti i dosaggi sono prodotti dallo stesso produttore e con lo stesso processo;
- tutti i dosaggi mostrano profili di dissoluzione confrontabili in vari mezzi nell'intervallo di pH da 1 a 6,8, in FeSSIF e FeSSGF;
- il metilfenidato presenta cinetica lineare in tutti i dosaggi;
- il rivestimento esterno del farmaco è proporzionale nella composizione tra tutti i dosaggi e il rapporto tra la quantità della membrana semipermeabile e l'area superficiale è confrontabile tra tutti i dosaggi per il prodotto oggetto della domanda. Questi rapporti sono considerati un elemento fondamentale per il ruolo svolto nel rilascio controllato del farmaco dal nucleo della compressa.

Inoltre, il progetto di linee guida sulla farmacocinetica e sulla valutazione clinica delle forme di dosaggio a rilascio modificato (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) stabilisce che i criteri di regolamentazione applicati per i prodotti bifasici a rilascio modificato devono seguire i criteri applicati per la fase a rilascio prolungato con parametri farmacocinetici supplementari (AUC parziale e C_{max}). L'approccio consistente nell'applicare i requisiti per una formulazione a unità singola (6.1.1 delle linee guida) e realizzare uno studio in condizioni di stomaco pieno è considerato adeguato, insieme alle motivazioni per la deroga sopra fornite.

Inoltre, la parte a rilascio prolungato della formulazione non appare significativamente influenzata dal cibo, il che è confermato da risultati simili ottenuti negli studi con il dosaggio da 54 mg in condizioni di stomaco pieno e di digiuno, rispettivamente, sia per il prodotto allo studio sia per quello di riferimento. Pertanto, si prevede che risultati simili siano ottenuti in studi in condizioni di stomaco pieno con i dosaggi inferiori come è stato ottenuto negli studi in condizioni di digiuno per questi dosaggi. I risultati della dissoluzione in vitro confermano inoltre che non vi è alcun effetto indotto dal cibo, poiché la dissoluzione non è influenzata dalla differenza del pH nell'intervallo fisiologico o dall'applicazione dei mezzi di dissoluzione FeSSGF o FeSSIF per uno qualunque dei dosaggi.

Anche per quanto riguarda la parte a rilascio immediato della formulazione è considerato soddisfatto il criterio di deroga in quanto sono state usate composizioni proporzionali per questa parte della formulazione. Lo strato esterno della formulazione viene disciolto e il metilfenidato altamente solubile è rilasciato immediatamente.

Sulla base della suddetta discussione, il CHMP ha accolto le argomentazioni fornite dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha concordato con le motivazioni della deroga degli studi in condizioni di stomaco pieno per i dosaggi inferiori (18 mg e 36 mg).

Motivi del parere favorevole

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento avviato dalla Danimarca in base all'Articolo 29, paragrafo 4, della Direttiva 2001/83/CE e Paesi Bassi e Germania hanno considerato che il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisce un potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il Comitato ha esaminato tutti i dati presentati dal richiedente l'autorizzazione a sostegno della bioequivalenza tra Metilfenidato Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg in compresse a rilascio prolungato e il prodotto di riferimento;
- il Comitato è del parere che la bioequivalenza sia stata dimostrata in condizioni di digiuno per la fase a rilascio immediato e prolungato e in condizioni di stomaco pieno per la fase a rilascio prolungato;
- il Comitato ha riconosciuto che i criteri convenzionali per la bioequivalenza non sono stati soddisfatti per la fase a rilascio immediato nello studio a stomaco pieno. Tuttavia, il Comitato è del parere che la deviazione osservata sia da attribuire alla variabilità tra i soggetti e alle condizioni fisiologiche dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi e che questo non si traduca in differenze in termini di qualità tra Metilfenidato Hexal e le formulazioni di riferimento;
- il Comitato è del parere che la deroga degli studi in condizioni di stomaco pieno per i dosaggi inferiori (18 mg e 36 mg) sia giustificata;

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rimangono come da versioni finali definite durante la procedura del Gruppo di coordinamento, come riportato nell'Allegato III per Metilfenidato Hexal e denominazioni associate (vedere Allegato I).