

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Methylphenidate Hexal și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Methylphenidate Hexal, care conține substanța activă clorhidrat de metilfenidat, este un comprimat filmat cu eliberare prelungită controlată osmotic cu un miez dublu-strat. Produsul este o formulă bifazică cu eliberare modificată, cu o fază de eliberare imediată (EI) și o fază de eliberare prelungită (EP).

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg și 54 mg) este indicat în tratamentul tulburării de deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD) la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani, o dată pe zi, dimineața, și se poate lua cu sau fără alimente. Cererea pentru autorizarea Methylphenidate Hexal se bazează, prin urmare, pe studii de bioechivalență între produsul solicitat și produsul de referință.

Cererea de autorizare de punere pe piață din cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă (PRR) cu utilizare repetată prezentată pentru medicamentul Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimate este o cerere generică, în conformitate cu articolul 10.1 din Directiva 2001/83/CE. Cererea pentru autorizarea Methylphenidate Hexal se bazează, prin urmare, pe studii de bioechivalență între produsul solicitat și produsul de referință.

În timpul procedurii PRR cu utilizare repetată, Germania și Țările de Jos și-au exprimat părerea potrivit căreia bioechivalența în stare postprandială utilizând metricile parțiale [respectiv, concentrația maximă (0-2 h) ($C_{\max(0-2h)}$), aria de sub curbă_(0-2h) ($ASC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$, $ASC_{(2-24h)}$] nu a fost demonstrată între produsul solicitat și produsul de referință. Studiul desfășurat în stare postprandială nu a întrunit criteriile de acceptare standard pentru bioechivalență pentru faza de eliberare imediată ($ASC_{(0-2h)}$ și $C_{\max(0-2h)}$). Utilizarea de metrici parțiale în stare postprandială a fost considerată necesară, deoarece și produsul de referință se poate lua cu alimente. Prin urmare, trebuie demonstrată bioechivalența în stare postprandială pentru cele două faze de absorbție (EI și EP). De asemenea, extrapolarea studiului desfășurat în stare postprandială cu concentrația cea mai ridicată, de 54 mg, la concentrațiile mai scăzute nu a fost considerată acceptabilă.

PRR cu utilizare repetată a fost încheiată în ziua 210, majoritatea statelor membre interesate fiind de acord cu concluziile raportului de evaluare al statului membru de referință, cu excepția Germaniei și a Țărilor de Jos, care au ridicat motive de îngrijorare legate de un potențial risc major pentru sănătatea publică. Prin urmare, a fost inițiată o procedură de sesizare la CMD(h). Principalul motiv de îngrijorare ridicat de Germania și Țările de Jos nu a putut fi soluționat în cadrul procedurii de sesizare a CMD(h), fiind, prin urmare, sesizat CHMP în acest sens.

Potrivit documentului „Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party” (*Întrebări și răspunsuri: Poziții privind întrebări specifice adresate grupului de lucru pentru farmacocinetică*, EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 februarie 2013) în cazul unei formule generice bifazice cu eliberare modificată, echivalența cu produsul de referință trebuie demonstrată atât pentru gradul, cât și pentru rata de absorbție (reflectând ASC și C_{\max} pentru criteriile de bioechivalență convenționale), separat pentru faza cu eliberare imediată și faza cu eliberare prelungită:

- pentru prima fază, evaluarea echivalenței trebuie să se bazeze pe valoarea ASC trunchiată de la $t=0$ până la timpul limită, descriind fracțiunea de doză cu eliberare imediată, și pe valoarea C_{\max} din timpul primei faze;

- pentru cea de-a doua fază, evaluarea echivalenței trebuie să se bazeze pe valoarea ASC de la timpul limită până la sfârșitul perioadei de observație și pe valoarea C_{max} din timpul celei de-a doua faze.

Aceste considerații sunt în principiu valabile pentru studiile în stare postprandială și în stare à jeun. Dacă nu se preconizează un profil farmacocinetic semnificativ diferit între stările à jeun și postprandială, atunci momentul limită trebuie să fie identic.

Primele studii farmacocinetice au fost desfășurate de solicitant/DAPP în 2009-2010 și prezentate în cadrul primei proceduri descentralizate (PDC) începând în ianuarie 2011. Procedura actuală cu utilizare repetată a fost inițiată în aprilie 2012, la două luni după ce a fost publicat documentul de poziție cu întrebări și răspunsuri al EMA (EMA/618604/2008 Rev. 4) cu privire la formulele bifazice. Având în vedere că studiile farmacocinetice s-au desfășurat în 2009-2010, documentul de poziție cu întrebări și răspunsuri nu a fost luat în considerare de solicitant/DAPP.

Date farmacocinetice

În sprijinul cererii, solicitantul/DAPP a desfășurat trei studii cu doză unică în stare à jeun cu comprimatele de 18, 36 și 54 mg și un singur studiu cu doză unică în stare postprandială cu comprimatul de 54 mg. Solicitantul/DAPP cere extrapolarea rezultatelor din studiul desfășurat în stare postprandială cu comprimatul de 54 mg la concentrațiile mai scăzute.

Studiile în stare postprandială și în stare à jeun au demonstrat bioechivalența între produsul de test și cel de referință utilizând întregul interval de dozare ($ASC_{(0-24h)}$ și $C_{max(0-24h)}$). Intervalul de încredere (CI) de 90% pentru aceste măsuri s-a situat în limitele intervalului de acceptare de 80%-125%. Studiile au demonstrat bioechivalența între produsul de test și cel de referință în conformitate cu cerințele din documentele de orientare pentru o formă de dozare cu eliberare modificată [„Guideline on the investigation of bioequivalence” (*Orientări privind investigarea bioechivalenței*), 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, și „Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms” (*Notă pentru Orientări privind formele de dozare orale și transdermice cu eliberare modificată*), 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr.*] aflate în vigoare la momentul desfășurării studiului (2009 – 2010).

Într-o analiză post-hoc, solicitantul/DAPP a mai prezentat rezultate pentru metrici parțiale (ASC și C_{max}) pentru faza de eliberare imediată și faza de eliberare prelungită în decurs de 0-2 ore și de 2-24 de ore. Rezultatele au arătat că bioechivalența a fost demonstrată pentru studiile în stare à jeun între Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) și produsul de referință pentru faza de eliberare imediată și prelungită. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici (PK) pentru faza de eliberare imediată ($C_{max(0-2h)}$, $ASC_{(0-2h)}$) pentru studiul desfășurat în stare postprandială nu s-au situat în limitele criteriilor convenționale de 80%-125%. Parametrii PK pentru studiul desfășurat în stare postprandială pentru faza de eliberare imediată au fost următorii: $C_{max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ și $ASC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (interval de încredere de 90%).

Solicitantul/DAPP a susținut că acest lucru se datorează în primul rând variabilității ridicate între subiecți (66,5% pentru $C_{max(0-2h)}$, 110,1% pentru $ASC_{(0-2h)}$) observate în această fază timpurie, întrucât estimatorii punctuali $C_{max(0-2h)}$ și $ASC_{(0-2h)}$ sunt foarte apropiați de 100%, indicând că, în condițiile unei mărimi adecvate a eșantionului, bioechivalența ar fi putut fi demonstrată și pentru acești doi parametri.

Pentru a justifica afirmația că variabilitatea ridicată observată în studiul desfășurat în stare postprandială se datorează condițiilor fiziologice ulterioare consumului unei mese bogate în grăsimi, și nu diferențelor dintre formula de test și cea de referință, este prezentată o dezbatere pe marginea datelor din literatura de specialitate și a rezultatelor obținute în cadrul studiului desfășurat în stare postprandială.

Lee *et al.* 2003 au investigat farmacocinetica Ritalin LA 40 mg capsule (clorhidrat de metilfenidat, constând, de asemenea, dintr-o componentă EI și una EP) în stare à jeun și după consumul unui mic dejun bogat în grăsimi. Aceștia au observat că profilurile inițiale ale metilfenidatului sunt mai variabile între subiecți în stare postprandială decât în stare à jeun.

În ceea ce privește rezultatele obținute în studiul desfășurat în stare postprandială (2009-18-PRT-2), s-a demonstrat că, în comparație cu studiul desfășurat în stare à jeun, mai mulți subiecți nu prezentau un profil bifazic, ci unul continuu fără o valoare maximă timpurie, prin care concentrațiile de metilfenidat cresc lent după un timp de întârziere accidental. Au fost observate două tipuri de profiluri. Primul profil a fost un profil bifazic („profilul țintă” al produsului de referință Concerta) cu o valoare maximă timpurie urmată de o scădere sau un platou aproximat al concentrațiilor plasmatiche. Cel de-al doilea profil a fost un profil continuu fără o valoare maximă timpurie, prin care concentrațiile de metilfenidat cresc lent după un timp de întârziere accidental.

Solicitantul/DAPP a susținut că administrarea unei formule de metilfenidat bifazice cu eliberare modificată împreună cu o masă bogată în grăsimi are un impact major asupra timpului de golire gastrică și de tranzit și, prin urmare, poate determina modele diferite ale profilurilor farmacocinetice în faza de absorbție timpurie.

Deși și partea cu eliberare imediată a formei de dozare se dizolvă rapid, acest lucru are loc la mijlocul chimului. Astfel, medicamentul dizolvat este prins de masa bogată în grăsimi în stomac și nu poate ocoli cu ușurință conținutul stomacului. În consecință, medicamentul dizolvat din porțiunea cu eliberare imediată a formei de dozare ajunge în intestin abia cu întârziere. În consecință, procesul susținut de absorbție a fracțiunii cu eliberare imediată pare să se suprapună cu absorbția fracțiunii cu eliberare prelungită a formulei bifazice.

O limită clară între fracțiunea cu eliberare imediată și cea cu eliberare prelungită, astfel cum se cere în documentul de poziție cu întrebări și răspunsuri, nu este fezabilă în aceste condiții.

Solicitantul/DAPP a prezentat o reevaluare a datelor din studiul desfășurat în stare postprandială pe baza diferitelor tipuri de profiluri plasmatiche observate în acest studiu. Studiul a evaluat subiecții care prezentau profilul bifazic caracteristic al formulei de metilfenidat cu eliberare osmotică în timpul fazei inițiale atât pentru produsul de test, cât și pentru cel de referință ($n = 8$) și a exclus subiecții care prezentau un profil continuu pentru cel puțin unul dintre tratamente.

Rezultatele au arătat că, prin identificarea profilurilor bifazice reale pentru faza de absorbție timpurie, se dovedește bioechivalența atât pentru ASC, cât și pentru C_{max} în timpul fazei inițiale între ambele produse de investigație. Aceasta se datorează, de asemenea, faptului că variabilitatea între subiecți a scăzut (19% în loc de 110% pentru ASC și 12% în loc de 67% pentru C_{max}), luând în considerare doar acei subiecți care prezintă o valoare maximă clară pentru faza inițială în stare postprandială după consumul unei mese cu conținut bogat în grăsimi.

CHMP consideră că solicitantul/DAPP a prezentat suficiente dovezi pentru a demonstra că variabilitatea observată în studiul desfășurat în stare postprandială (0-2 ore) nu are legătură cu diferențele dintre produsul de test și cel de referință, ci cu efectul indus de alimente, care întârzie absorbția substanței active din stratul cu eliberare imediată.

Date farmaceutice

Formula Methylphenidate Hexal este concepută cu un strat exterior care conține partea cu eliberare imediată ce înconjoară miezul cu eliberare prelungită (controlată osmotică). În comparație cu produsul original, produsul de test conține excipienți similari în aceleași cantități în stratul exterior al medicamentului. Dizolvarea este rapidă pentru stratul exterior și similară între produsul de test și cel de referință în diverse medii în intervalul de pH 1-6,8, precum și în FeSSIF (*Fed state simulated*

intestinal fluid – lichid intestinal simulat în stare postprandială) și FeSSGF (*Fed state simulated gastric fluid* – lichid gastric simulat în stare postprandială).

Profilurile suplimentare de dizolvare *in vitro* ale produsului de test și celui de referință fără stratul cu eliberare imediată demonstrează că se observă un timp de întârziere pentru partea cu eliberare prelungită și că substanța activă din stratul cu eliberare imediată este eliberată rapid și independent de partea cu eliberare prelungită. Toate rezultatele *in vivo* și *in vitro* indică faptul că faza de eliberare prelungită (controlată osmotic) nu este afectată de consumul de alimente. Bioechivalența a fost demonstrată pentru faza de eliberare prelungită (2-24 h) pentru ASC și C_{max} în stare postprandială și în stare à jeun.

Pe baza dezbaterii de mai sus, se consideră rezonabil să se studieze separat faza de eliberare imediată, starea à jeun fiind considerată mai sensibilă în ceea ce privește detectarea diferenței dintre produsul de test și cel de referință pentru o formulă cu eliberare imediată extrem de solubilă, cu scopul de a oferi o dovadă de bioechivalență.

Renunțare la studiile în stare postprandială pentru concentrațiile de 18 mg și 36 mg

Bioechivalența în stare postprandială a fost studiată doar pentru concentrația de 54 mg. Studiul desfășurat în stare postprandială cu cea mai ridicată concentrație, de 54 mg, a fost extrapolat la concentrațiile mai scăzute (18 și 36 mg). Renunțarea la studiile în stare postprandială pentru concentrațiile mai scăzute este considerată justificată din următoarele motive:

- toate concentrațiile au aceeași compoziție calitativă;
- toate concentrațiile sunt produse de același fabricant și prin același proces;
- toate concentrațiile prezintă profiluri de dizolvare comparabile în diverse medii în intervalul de pH 1-6,8, în FeSSIF și FeSSGF;
- metilfenidatul prezintă o cinetică liniară în toate concentrațiile;
- stratul exterior este proporțional în ceea ce privește compoziția pentru toate concentrațiile, iar raporturile dintre cantitatea membranei semipermeabile și suprafață sunt comparabile pentru toate concentrațiile în cazul produsului care face obiectul cererii. Aceste raporturi sunt considerate principalul element responsabil pentru eliberarea controlată a medicamentului din miezul comprimatului.

În plus, potrivit proiectului de document de orientare „Guideline on pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms” (*Orientări privind evaluarea farmacocinetică și clinică a formelor de dozare cu eliberare modificată*) (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr.1), criteriile de reglementare aplicate pentru produsele bifazice cu eliberare modificată trebuie să respecte criteriile aplicate pentru faza de eliberare prelungită cu parametri farmacocinetici suplimentari (valori ASC și C_{max} parțiale). Abordarea de aplicare a cerințelor pentru o formulă monounitară (punctul 6.1.1 din documentul de orientare) și de desfășurare a unui singur studiu în stare postprandială este considerată adecvată, cu justificarea pentru renunțare prezentată mai sus.

Mai mult, se pare că partea cu eliberare prelungită a formulei nu este afectată semnificativ de alimente, lucru confirmat de rezultatele similare obținute în studiile cu concentrația de 54 mg în stare à jeun și, respectiv, în stare postprandială atât pentru produsul de test, cât și pentru cel de referință. Prin urmare, se preconizează că s-ar obține rezultate similare în studii desfășurate în stare postprandială cu concentrațiile mai scăzute, astfel cum s-au obținut în studiile în stare à jeun pentru aceste concentrații. Rezultatele de dizolvare *in vitro* confirmă că nu există niciun efect al alimentelor, întrucât dizolvarea nu este afectată de pH-ul diferit din intervalul fiziologic sau de aplicarea mediilor de dizolvare FeSSGF sau FeSSIF pentru oricare dintre concentrații.

În ceea ce privește partea cu eliberare imediată a formulei, criteriile de renunțare pentru această parte sunt, de asemenea, considerate îndeplinite, întrucât se utilizează compoziții proporționale pentru această parte a formulei. Stratul exterior al formulei se dizolvă, iar metilfenidatul înalt solubil este eliberat imediat.

Pe baza dezbaterii de mai sus, CHMP a acceptat argumentele prezentate de solicitant/DAPP și a fost de acord că renunțarea la studiile în stare postprandială pentru concentrațiile mai scăzute (18 mg și 36 mg) este justificată.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea procedurii de sesizare inițiate de Danemarca în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE. Țările de Jos și Germania au considerat că acordarea autorizației de punere pe piață constituie un potențial risc major pentru sănătatea publică.
- Comitetul a evaluat toate datele prezentate de solicitant pentru a justifica bioechivalența dintre Methylphenidate Hexal 18 mg, 36 mg, 54 mg comprimate cu eliberare prelungită și produsul de referință.
- Comitetul consideră că bioechivalența a fost demonstrată în stare à jeun pentru faza de eliberare imediată și prelungită și în stare postprandială pentru faza de eliberare prelungită.
- Comitetul a admis că nu au fost îndeplinite criteriile convenționale de bioechivalență pentru faza de eliberare imediată în studiul desfășurat în stare postprandială. Cu toate acestea, comitetul consideră că abaterea observată se datorează variabilității dintre subiecți și condițiilor fiziologice ulterioare consumului unei mese bogate în grăsimi și că acest lucru nu se traduce prin diferențe de calitate între Methylphenidate Hexal și formulele de referință.
- Comitetul consideră că renunțarea la studiile în stare postprandială pentru concentrațiile mai scăzute (18 mg și 36 mg) este justificată.

CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III pentru Methylphenidate Hexal și denumirile asociate (vezi Anexa I).