

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Le principe actif de Merisone est le chlorhydrate de tolpérisone, qui est un relaxant musculaire à action centrale indiqué pour le traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte. La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de Merisone a été soumise au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE (il s'agit d'une demande pour un médicament générique), par rapport au médicament de référence Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Le demandeur a souligné que, au moment où les études de bioéquivalence ont été réalisées, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament de référence ne faisait aucune recommandation au sujet de l'alimentation et ne mentionnait pas que l'effet de l'alimentation était important. Cependant, plus récemment, l'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité de la tolpérisone a été établi comme étant important et, en conséquence, il a été mentionné dans le RCP du médicament de référence au moment de la soumission de l'AMM qui fait l'objet de cette saisine¹. Les informations qui ont été introduites dans le RCP de la tolpérisone étaient fondées sur deux études bien conçues menées avec différentes formulations de comprimé. Ces études ont montré que, par comparaison avec des conditions de jeûne, une alimentation riche en lipides augmente la biodisponibilité de la tolpérisone d'environ 100 %.

L'État membre concerné (EMC) ayant soulevé des objections a estimé que le caractère similaire de l'effet de l'alimentation pour les deux produits différents mentionnés ci-dessus ne doit pas nécessairement être vrai pour cette formulation générique, puisqu'il n'a pas été prouvé que l'effet de l'alimentation est une caractéristique du principe actif et non un facteur lié à la formulation. En outre, il a été affirmé que de graves inquiétudes subsistent, à savoir si le produit de test utilisé dans ce cas (qu'il est conseillé de prendre en association avec des aliments) serait bioéquivalent en conditions d'alimentation, étant donné que les résultats des études de bioéquivalence en conditions de jeûne étaient limites. Par conséquent, l'État membre ayant soulevé des objections a estimé que les deux études de bioéquivalence soumises sur la tolpérisone en comprimés de 50 et de 150 mg en conditions de jeûne n'étaient pas suffisantes, et que la bioéquivalence doit être démontrée en conditions d'alimentation.

Au cours de la procédure de saisine du CMD(h)² qui a suivi la procédure de reconnaissance mutuelle (PRMP), aucun consensus n'a été trouvé car l'État membre ayant soulevé des objections a maintenu ses objections, selon lesquelles la tolpérisone représenterait un risque potentiel grave pour la santé publique. Le CMD(h) a donc transmis l'affaire au CHMP via une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4.

Compte tenu du fait que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament de référence n'a fait aucune recommandation au sujet de l'alimentation et n'a pas mentionné d'effet de l'alimentation, l'AMM qui a été soumise pour Merisone comprenait deux études de bioéquivalence sur la tolpérisone en comprimés pelliculés de 50 et de 150 mg réalisées en conditions de jeûne chez 52 volontaires chacune. La bioéquivalence a été démontrée en ce qui concerne les principaux paramètres pharmacocinétiques, c'est-à-dire AUC et C_{max} , dans l'étude sur des comprimés de 150 mg, étant donné que les IC à 90 % étaient comprises dans les limites requises 80-125 %. Dans l'étude sur des comprimés de 50 mg, la bioéquivalence n'a pas été démontrée car la limite supérieure de C_{max} était en dehors de la fourchette supérieure, c'est-à-dire 125,49 %.

¹ Suite aux résultats de la procédure de saisine au titre de l'article 31 sur les médicaments contenant de la tolpérisone, pour laquelle une décision de la Commission a été adoptée en janvier 2013.

² Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée, médicaments à usage humain

Bien que les résultats des études de bioéquivalence aient été jugés limites par l'EMC ayant soulevé des objections, le demandeur a affirmé que la seconde étude de bioéquivalence était une étude de reproductibilité dans laquelle il a été montré que la tolpérisone est une substance médicamenteuse hautement variable - la variabilité intra-individuelle de la $C_{\max}$ du médicament de référence était de 46,99 %. Du fait que le coefficient de variation intra-individuelle est supérieur à 30 %, le demandeur a estimé que, conformément aux recommandations actuelles sur la bioéquivalence, les limites étendues qui, dans ce cas, aurait été de 71,25 % à 140,35 %, auraient pu être utilisées pour démontrer la bioéquivalence.

Par conséquent, d'après les résultats des études de bioéquivalence soumises, les membres du CHMP ont convenu que Merisone, en comprimés de 50 et 150 mg, est bioéquivalent au médicament de référence Mydeton, en comprimés de 50 et 150 mg (Gedeon Richter Plc) en conditions de jeûne.

Le CHMP a également noté que les excipients mannitol et bétaine présents dans le produit faisant l'objet de la saisine mais pas dans le médicament de référence, n'ont eu aucun effet sur la bioéquivalence de ces produits en conditions de jeûne.

En tenant compte du fait que le TAMM avait soumis des données qui ont montré que la tolpérisone est un principe actif fortement soluble et hautement perméable, ni la solubilité ni la dissolution n'ont été considérées comme étant un facteur limitant en termes d'absorption *in vivo*. La majorité des membres du CHMP ont convenu que les différences de dissolution *in vivo* entre les formulations sont susceptibles d'être moins évidentes et plus difficiles à observer en conditions d'alimentation étant donné que le temps de vidange gastrique est plus long en conditions d'alimentation qu'en conditions de jeûne. Par conséquent, il a été estimé que les études de bioéquivalence à jeun sont supposées être plus sensibles pour détecter les différences de formulation.

Le CHMP a noté que les excipients mannitol et bétaine présents dans le produit faisant l'objet de la saisine mais pas dans le médicament de référence, n'ont eu aucun effet sur la bioéquivalence de ces produits en conditions de jeûne. Comme l'effet de ces excipients serait dilué en présence d'aliments, il a été estimé peu probable que l'effet des excipients tels que le mannitol serait plus important en conditions d'alimentation qu'en conditions de jeûne, étant donné que l'effet du mannitol est basé sur son effet osmotique.

Le groupe de travail sur la pharmacocinétique (PKWP) a également été consulté pour obtenir son avis quant à l'existence d'un raisonnement scientifique expliquant que la tolpérisone (classée comme étant une substance médicamenteuse hautement variable car la variabilité intra-individuelle de la $C_{\max}$ du médicament de référence était de 46,99 %) peut présenter une bioéquivalence soit en conditions de jeûne soit en conditions d'alimentation. Comme il n'y a pas de preuves que l'effet de l'alimentation dépend de la formulation et que la formulation est conventionnelle, certains membres du PKWP ont estimé qu'une étude de bioéquivalence en conditions de jeûne était acceptable dans ce cas. D'autres membres du PKWP ont estimé qu'une étude non à jeun n'aurait pas été nécessaire si les effets de l'alimentation étaient connus comme étant uniquement hépatiques (ce qui toutefois a été considéré comme n'étant pas suffisamment étayé) et étant donné que l'effet de l'alimentation pour la tolpérisone a été jugé comme étant très important, une étude en conditions d'alimentation devrait avoir été réalisée.

Compte tenu de l'ensemble des éléments de preuve et des arguments présentés, la majorité des membres du CHMP a noté que la bioéquivalence avait été démontrée en conditions de jeûne pour la tolpérisone, qui est un principe actif fortement soluble et hautement perméable, démontrant une variabilité intra-individuelle élevée. Étant donné qu'il n'est pas prouvé que l'effet de l'alimentation dépend de la formulation, la majorité des membres du CHMP a conclu que les études de bioéquivalence réalisées en conditions de jeûne, qui sont considérées comme étant les conditions les

plus sensibles, apporteraient des preuves suffisantes pour tirer une conclusion sur la bioéquivalence à la fois en conditions de jeûne et en conditions d'alimentation dans ce cas particulier.

Motifs de l'avis positif

Considérant que:

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par la Hongrie au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE dans laquelle l'Allemagne a soulevé des objections mentionnant un risque potentiel grave pour la santé publique;
- le comité a examiné les réponses soumises par le demandeur pour résoudre les questions qui se posent au sujet de la bioéquivalence de Merisone avec le médicament de référence;
- le comité a estimé que les résultats des études de bioéquivalence soumises ont montré que Merisone, en comprimés de 50 et 150 mg, était bioéquivalent au médicament de référence Mydeton, en comprimés de 50 et 150 mg, en conditions de jeûne;
- par conséquent, le comité a conclu à la majorité que les études de bioéquivalence réalisées en conditions de jeûne apportent des preuves suffisantes pour tirer une conclusion sur la bioéquivalence également en conditions d'alimentation, compte tenu du fait que Merisone contient un principe actif fortement soluble et hautement perméable, et que les principes pharmacocinétiques et les preuves expérimentales convaincantes suggèrent que l'effet de l'alimentation de ce principe actif est indépendant de la formulation.

Le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice correspondent aux versions finales élaborées dans le cadre de la procédure du groupe de coordination pour Merisone et noms associés (voir Annexe I).