

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo

Conclusioni scientifiche

Il principio attivo di Merisone è tolperisone cloridrato, un miorilassante ad azione centrale indicato per il trattamento sintomatico della spasticità post-ictus negli adulti. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Merisone è stata presentata ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE (domanda di generico), *rispetto* al medicinale di riferimento Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Il richiedente ha sottolineato che, nel momento in cui erano stati eseguiti gli studi di bioequivalenza, il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento non conteneva raccomandazioni in merito al cibo e non menzionava una significatività dell'effetto del cibo. Di recente, tuttavia, l'effetto del cibo sulla biodisponibilità di tolperisone è stato accertato come significativo ed è stato riportato di conseguenza nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento al momento della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio oggetto di questo deferimento¹. Le informazioni inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tolperisone si basavano su due studi di disegno appropriato, condotti con diverse formulazioni di compresse, che dimostravano che, rispetto alla condizione di digiuno, gli alimenti ad alto contenuto di grassi aumentano la biodisponibilità di tolperisone di circa il 100%.

Lo Stato membro interessato (CMS) obiettante era del parere che un effetto del cibo di portata simile a quello dimostrato per i due diversi medicinali sopra citati non dovesse necessariamente valere per questa formulazione di generico, in quanto non è stato provato che l'effetto del cibo è una caratteristica del principio attivo anziché un fattore correlato alla formulazione. Si è sostenuto, inoltre, che permanevano gravi timori riguardo all'eventualità che il prodotto in esame nella fattispecie (di cui si consiglia l'assunzione in concomitanza con il cibo) fosse bioequivalente a stomaco pieno, dato che i risultati degli studi di bioequivalenza condotti a digiuno erano incerti. Pertanto, lo Stato membro obiettante ha ritenuto che i due studi di bioequivalenza presentati con le compresse di tolperisone da 50 e 150 mg assunte a digiuno non fossero sufficienti e che la bioequivalenza dovesse essere dimostrata con l'assunzione a stomaco pieno.

Durante la procedura di deferimento del CMDh² che ha fatto seguito alla procedura di mutuo riconoscimento, non è stato possibile raggiungere un accordo, perché lo Stato membro obiettante ha mantenuto la propria obiezione, ritenuta rappresentare un potenziale grave rischio per la salute pubblica. Il CMDh ha quindi deferito la questione al CHMP, tramite una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4.

Dal momento che il riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale di riferimento non menzionava un effetto del cibo e non conteneva raccomandazioni in merito, la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio presentata per Merisone comprendeva due studi di bioequivalenza con compresse rivestite con film di tolperisone da 50 e 150 mg, condotti a digiuno con 52 volontari ciascuno. Con riferimento ai parametri di farmacocinetica primari, ossia AUC e C_{max} , la bioequivalenza è stata dimostrata nello studio eseguito con la compressa da 150 mg, poiché gli IC al 90% rientravano nei limiti previsti dell'80-125%. Nello studio eseguito con la compressa da 50 mg, la bioequivalenza non è stata dimostrata poiché il limite superiore della C_{max} era al di fuori della fascia superiore (125,49%).

Sebbene i risultati degli studi di bioequivalenza fossero considerati incerti dal CMS obiettante, secondo quanto sostenuto dal richiedente il secondo studio di bioequivalenza era uno studio con disegno replicato, in cui si dimostrava che tolperisone è un farmaco altamente variabile (la variabilità intra-

¹ In seguito all'esito di una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 sui medicinali contenenti tolperisone, per la quale è stata adottata una decisione della Commissione nel gennaio 2013.

² Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano

individuale della C_{max} del medicinale di riferimento era del 46,99%). Dato che il coefficiente di variazione intra-individuale è superiore al 30%, il richiedente era del parere che, secondo le linee guida attuali sulla bioequivalenza, fosse possibile utilizzare limiti estesi per dimostrare la bioequivalenza, pari in questo caso al 71,25% - 140,35%.

Pertanto, sulla base dei risultati degli studi di bioequivalenza presentati, i membri del CHMP hanno convenuto che le compresse di Merisone da 50 e 150 mg sono bioequivalenti al medicinale di riferimento, Mydeton 50 e 150 mg compresse (Gedeon Richter Plc) a digiuno.

Il CHMP ha osservato inoltre che gli eccipienti mannitolo e betaina, presenti nel prodotto oggetto del deferimento ma non nel medicinale di riferimento, non hanno avuto alcun effetto sulla bioequivalenza di questi medicinali a digiuno.

Considerando che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aveva presentato dati che dimostravano che tolperisone è un principio attivo altamente solubile e permeabile, la solubilità e la dissoluzione non sono state ritenute un fattore limitante in termini di assorbimento *in vivo*. La maggior parte dei membri del CHMP ha convenuto che le differenze nella dissoluzione *in vivo* tra le formulazioni sono probabilmente meno evidenti e più difficili da osservare a stomaco pieno, dato che in questa condizione il tempo di svuotamento gastrico è più lungo rispetto alla condizione di digiuno. Pertanto, si è considerato che gli studi di bioequivalenza a digiuno sono prevedibilmente più sensibili nel rilevare differenze nella formulazione.

Il CHMP ha osservato che gli eccipienti mannitolo e betaina, presenti nel prodotto oggetto del deferimento ma non nel medicinale di riferimento, non avevano alcun effetto sulla bioequivalenza di questi medicinali a digiuno. Poiché l'effetto di questi eccipienti verrebbe diluito in presenza di cibo, si è ritenuta improbabile la presenza in quantità maggiori di eccipienti quali il mannitolo a stomaco pieno rispetto al digiuno, dato che l'effetto del mannitolo si basa sull'osmosi.

È stato consultato anche il gruppo di lavoro sulla farmacocinetica (PKWP), a cui è stato chiesto se esiste un'argomentazione scientifica per cui tolperisone (classificato come farmaco altamente variabile, dato che la variabilità intraindividuale della C_{max} del medicinale di riferimento era del 46,99%) possa dimostrare la bioequivalenza a stomaco pieno oppure a digiuno. Non essendo provato che l'effetto del cibo dipende dalla formulazione e trattandosi di una formulazione convenzionale, alcuni dei membri del PKWP hanno ritenuto che lo studio di bioequivalenza a digiuno fosse in questo caso accettabile. Secondo il parere di altri membri del PKWP, uno studio a stomaco pieno non sarebbe stato necessario solo nel caso in cui fosse noto un effetto del cibo esclusivamente a livello epatico (un aspetto ritenuto, tuttavia, non sufficientemente corroborato) e, poiché l'effetto del cibo per tolperisone era ritenuto significativamente elevato, si sarebbe dovuto condurre uno studio a stomaco pieno.

Tenendo conto di tutte le prove e argomentazioni presentate, la maggior parte dei membri del CHMP ha osservato che la bioequivalenza era stata dimostrata a digiuno per tolperisone, un principio attivo altamente solubile e permeabile, evidenziando un'elevata variabilità intra-individuale. Non essendoci prove di una dipendenza dell'effetto del cibo dalla formulazione, la maggior parte dei membri del CHMP ha deciso che gli studi di bioequivalenza condotti a digiuno (ritenuta la condizione più sensibile) forniscono prove sufficienti per giungere a una conclusione in merito alla bioequivalenza, sia a digiuno sia a stomaco pieno, in questo caso particolare.

Motivi del parere positivo

Considerato che

- il comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento avviato dall'Ungheria ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, in cui la Germania ha sollevato obiezioni che sono state ritenute un potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il comitato ha riesaminato le risposte presentate dal richiedente per risolvere le questioni sollevate in merito alla bioequivalenza di Merisone rispetto al medicinale di riferimento;
- il comitato ha ritenuto che i risultati degli studi di bioequivalenza presentati dimostrassero la bioequivalenza tra Merisone 50 e 150 mg compresse e il medicinale di riferimento, Mydeton 50 e 150 mg compresse, a digiuno;
- pertanto, il comitato ha deciso a maggioranza che gli studi di bioequivalenza condotti a digiuno forniscono prove sufficienti per giungere a una conclusione in merito alla bioequivalenza anche a stomaco pieno, dato che Merisone contiene un principio attivo altamente solubile e permeabile e che i principi di farmacocinetica e prove sperimentali convincenti suggeriscono che l'effetto del cibo per questo principio attivo è indipendente dalla formulazione.

Il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per la quale riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo restano invariati rispetto alle versioni finali a cui si era giunti durante la procedura del gruppo di coordinamento per Merisone e denominazioni associate (Vedere Allegato I).