

Anness II

Konkluzjonijet xjentifiċi u raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Is-sustanza attiva ta' Merisone hija idroklorur tat-tolperison li hija rilassant tal-muskoli b'azzjoni ċentrali indikat għal kura sintomatika ta' spastiċità fl-adulti wara puplesija. L-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAA) għal Merisone giet sottomessa skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE (jiġifieri applikazzjoni ġenerika), *fil-konfront* tal-prodott mediċinali ta' referenza Mydeton (Gedeon Richter Plc).

L-applikant enfasizza li, meta twettqu l-istudji tal-bioekwivalenza, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) tal-prodott mediċinali ta' referenza ma għamel ebda rakkomandazzjoni fir-rigward tal-ikel u ma qalx li l-effett tal-ikel kien sinifikanti. Madankollu, aktar reċentement, l-effett tal-ikel fuq il-bijodisponibbiltà ta' tolperison gie stabbilit bħala sinifikanti u kien rifless bix-xieraq fl-SmPC tal-prodott mediċinali ta' referenza meta saret is-sottomissjoni tal-MAA soġġett għal dan ir-riferiment¹. L-informazzjoni li giet introdotta fl-SmPC ta' tolperison kienet ibbażata fuq studji mfasslin sew, imwettqa b'formulazzjonijiet differenti ta' pilloli, li meta mqabbla mal-istat sajjem, urew li l-ikel b'ħafna xaham iżid il-bijodisponibbiltà ta' tolperison b'madwar 100%.

L-Istat Membru kkonċernat (CMS) li kien qed joġġezzjona kien tal-fehma li firxa simili tal-effett tal-ikel li ntweriet għaż-żewġ prodotti differenti msemmin hawn fuq, ma għandhiex tapplika għal din il-formulazzjoni ġenerika peress li ma ngħatatx prova li l-effett tal-ikel huwa karatteristika tas-sustanza attiva u mhux fattur relatat mal-formulazzjoni. Barra minn hekk, kien argumentat li kien għad hemm tħassib serju dwar jekk il-prodott tat-test f'dan il-każ (li huwa rakkomandat li jittiehed fl-istess ħin mal-ikel) ikunx bioekwivalenti f'kundizzjonijiet mitmugħa, peress li r-riżultati tal-istudji tal-bioekwivalenza f'kundizzjonijiet ta' sawm kienu marginali. Għalhekk, l-Istat Membru li kien qed joġġezzjona kien tal-fehma li ż-żewġ bioekwivalenzi sottomessi mal-pilloli ta' tolperison ta' 50 u 150 mg f'kundizzjonijiet ta' sawm ma kienu suffiċjenti, u li l-bioekwivalenza għandha tintwera f'kundizzjonijiet mitmugħa.

Matul il-proċedura ta' riferiment tas-CMDh² li segwiet il-proċedura ta' rikonossiment reċiproku (MRP), ma seta' jintlaħaq ebda kunsens peress li l-Istat Membru li kien qed joġġezzjona żamm l-oġġezzjoni tiegħu, li kienet maħsuba li tirrappreżenta riskju potenzjalment serju għas-saħħa tal-pubbliku. Is-CMDh għalhekk irrefera l-kwistjoni lis-CHMP permezz ta' proċedura ta' riferiment tal-Artikolu 29(4).

Peress li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) tal-prodott mediċinali ta' referenza ma għamel ebda rakkomandazzjoni fir-rigward tal-ikel u ma għamilx referenza għall-effett tal-ikel, l-MAA li kienet sottomessa għal Merisone inkludiet żewġ studji ta' bioekwivalenza b'pilloli miksijin b'rita ta' tolperison ta' 50 u 150 mg imwettqa f'kundizzjonijiet ta' sawm bi 52 voluntier kull wieħed.

Bioekwivalenza ntweriet fir-rigward tal-parametri farmakokinetiċi ewlenin, jiġifieri AUC u C_{max} , fl-istudju bil-pillola ta' 150 mg, peress li s-CIs ta' 90 % kienu fi ħdan il-limiti ta' 80-125 % meħtieġa. Fl-istudju bil-pillola ta' 50 mg, ma ntwerietx bioekwivalenza peress li l-limitu superjuri tas- C_{max} ma kienx jaqqa' fi ħdan il-medda superjuri, jiġifieri 125.49%.

Għalkemm ir-riżultati tal-istudji tal-bioekwivalenza kienu kkunsidrati marginali mis-CMS li kien qed joġġezzjona, l-applikant argumenta li t-tieni studju dwar il-bioekwivalenza kien studju ta' disinn replika fejn intwera li tolperison huwa mediċina varjabbli ħafna - il-varjabbiltà fi ħdan l-individwi tal-prodott mediċinali ta' referenza C_{max} kienet 46.99%. Peress li l-koeffiċjent tal-varjazzjoni fi ħdan l-individwi huwa oġġla minn 30%, l-applikant kien tal-fehma li skont il-linja gwida attwali dwar il-bioekwivalenza, setgħu jintużaw limiti estiżi biex tintwera bioekwivalenza, li f'dan il-każ kienu jkunu ta' 71.25% - 140.35%.

¹ Wara l-eżitu tal-proċedura ta' riferiment tal-Artikolu 31 dwar il-prodotti mediċinali li fihom tolperison, li għalihom giet adottata deċiżjoni tal-Kummissjoni f'Jannar 2013.

² Grupp ta' koordinazzjoni għal rikonossiment reċiproku u proċeduri decentralizzati - bniedem

Għalhekk, abbażi tar-riżultati tal-istudji dwar il-bijoekwivalenza sottomessi, il-membri tas-CHMP qablu li l-pilloli ta' 50 u 150 mg ta' Merisone huma bijoekwivalenti għall-prodott mediċinali ta' referenza Mydeton 50 u 150 mg pilloli (Gedeon Richter Plc) f'kundizzjonijiet ta' sawm.

Is-CHMP innota wkoll li l-eċċipjenti mannitol u betaina li jinstabu fil-prodott soġġett għar-riferiment iżda mhux fil-prodott mediċinali ta' referenza, ma kellhom ebda effett fuq il-bijoekwivalenza ta' dawn il-prodotti fi stat sajjem.

Meta wieħed iqis li l-MAH kien issottometta dejta li wriet li tolperison huwa sustanza attiva li jinħall ħafna u permeabbli ħafna, la s-solubbiltà u lanqas id-dissoluzzjoni ma tqiesu bħala fattur ta' limitu f'termini ta' assorbiment *in vivo*. Il-maġġoranza tal-membri tas-CHMP qablu li d-differenzi fid-dissoluzzjoni *in vivo* bejn il-formulazzjonijiet x'aktarx ikunu anqas evidenti u aktar diffiċli biex jiġu osservati f'kundizzjonijiet ta' sawm peress li l-ħin ta' tbatil tal-istonku huwa itwal fl-istat mitmugħ milli fl-istat sajjem. Għalhekk, kien ikkunsidrat li l-istudji dwar il-bijoekwivalenza fi stat sajjem huma mistennija li jkunu aktar sensittivi biex jiġu skoperti d-differenzi fil-formulazzjonijiet.

Is-CHMP innota li l-eċċipjenti mannitol u betaina misjubin fil-prodott soġġett għar-riferiment iżda mhux fil-prodott mediċinali ta' referenza, ma kellhom ebda effett fuq il-bijoekwivalenza ta' dawn il-prodotti fi stat sajjem. Peress li l-effett ta' dawn l-eċċipjenti jkun dilwit fil-preżenza tal-ikel, ma kienx ikkunsidrat probabbli li eċċipjenti bħal mannitol ikunu akbar f'kundizzjonijiet mitmugħa meta mqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm, peress li l-effett ta' mannitol huwa bbażat fuq l-effett osmotiku tiegħu.

Il-Parti ta' Hídma dwar il-Farmakokinetika (PKWP) giet ikkonsultata wkoll biex tagħti l-fehma tagħha dwar jekk hemmx xi raġunament xjentifiku li tolperison (ikklassifikat bħala mediċina varjabbli ħafna peress li l-varjabbiltà fi ħdan l-individwi tas-C_{max} tal-prodott mediċinali ta' referenza kienet 46.99%) setax ikollu l-għażla li juri bijoekwivalenza fl-istat sajjem jew mitmugħ. Peress li m'hemm ebda evidenza li l-effett tal-ikel huwa dipendenti fuq il-formulazzjoni u l-formulazzjoni hija waħda konvenzjonali, xi wħud mill-membri PKWB ikkunsidraw li studju ta' bijoekwivalenza fl-istat sajjem kien aċċettabbli f'dan il-każ. Membri PKWB oħrajn kienu tal-fehma li studju fi stat mitmugħ ma kienx ikun meħtieġ unikament jekk l-effetti tal-ikel kienu magħrufin li huma epatiċi biss, li madankollu kien ikkunsidrat bħala mhux appoġġjat biżżejjed, u peress li l-effett tal-ikel għal tolperison kien ikkunsidrat bħala sinifikament għoli, kellu jitwettaq studju fi stat mitmugħ.

Meta wieħed iqis l-evidenza u l-argumenti kollha ppreżentati, il-maġġoranza tal-membri tas-CHMP innotaw li l-bijoekwivalenza kienet intweriet fl-istat sajjem għal tolperison, li huwa sustanza attiva li tinħall ħafna u permeabbli ħafna, u dan juri varjabbiltà għolja fi ħdan l-individwi. Peress li m'hemm ebda evidenza li l-effett tal-ikel jiddependi fuq il-formulazzjoni, il-maġġoranza tas-CHMP ikkonkludew li l-istudji tal-bijoekwivalenza mwettqin fi stat sajjem, li hija kkunsidrata l-kundizzjoni l-aktar sensittiva, jagħtu biżżejjed evidenza biex tinstilet konklużjoni dwar il-bijoekwivalenza fl-istat sajjem u mitmugħ f'dan il-każ partikolari.

Raġunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdi mill-Ungerija skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE fejn il-Ġermanja qajmet oġġezzjonijiet li kienu kkunsidrati bħala riskju potenzjalment serju għas-saħħa pubblika;
- Il-Kumitat irreveda r-risponsi sottomessi mill-applikant biex jindirizza l-kwistjonijiet imqajma fir-rigward tal-bioekwivalenza ta' Merisone fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza;
- Il-Kumitat kien tal-fehma li r-riżultati tal-istudji dwar il-bioekwivalenza sottomessi wrew li l-pilloli Merisone 50 u 150 mg huma bioekwivalenti għall-prodott mediċinali ta' referenza Mydeton 50 u 150 mg pilloli f'kundizzjonijiet ta' sawm;
- Għalhekk, il-Kumitat ikkonkluda b'maġġoranza li l-istudji ta' bioekwivalenza li saru fl-istat sajjem jagħtu biżżejjed evidenza biex tinstilet konkluzjoni dwar il-bioekwivalenza anki fl-istat mitmugħ peress li Merisone fih sustanza attiva li tinħall ħafna u hija permeabbli ħafna, u l-prinċipji farmakokinetiċi u l-evidenza sperimentali konvinċenti jissuġġerixxu li l-effett tal-ikel ta' din is-sustanza attiva ma jiddependix fuq il-formulazzjoni.

Is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għaliha, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali miksuba waqt il-proċedura tal-Grupp ta' Koordinazzjoni, għal Merisone u ismijiet assoċjati (ara Anness I).