

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das positive Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Wirkstoff von Merisone ist Tolperisonhydrochlorid, bei dem es sich um ein zentral wirkendes Muskelrelaxans handelt, das zur symptomatischen Behandlung von Spastiken nach Schlaganfall bei Erwachsenen indiziert ist. Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Merisone wurde gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG (d. h. ein Generikum-Antrag) mit Bezug auf das Referenzarzneimittel Mydeton (Gedeon Richter Plc) eingereicht.

Der Antragsteller hob hervor, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Referenzarzneimittel zum Zeitpunkt der Durchführung der Bioäquivalenzstudien keine Empfehlungen in Bezug auf Nahrung enthielt und nicht erwähnte, dass die Wirkung von Nahrung signifikant ist. Allerdings wurde unlängst festgestellt, dass die Wirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Tolperison signifikant ist, was zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, der Gegenstand dieser Befassung ist, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Referenzarzneimittel entsprechend aufgeführt war¹. Die Informationen, die in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Tolperison aufgenommen wurden, beruhten auf zwei Studien mit einem guten Design, die zu verschiedenen Tablettenformulierungen durchgeführt wurden. Sie zeigten, dass fettreiche Nahrung im Vergleich zum Nüchternzustand die Bioverfügbarkeit von Tolperison um etwa 100 % erhöht.

Der Einspruch erhebende betroffene Mitgliedstaat war der Ansicht, dass ein ähnliches Ausmaß der Wirkung von Nahrung, die für die zwei unterschiedlichen o. g. Arzneimittel gezeigt wurde, nicht für diese generische Formulierung gelten muss, da nicht nachgewiesen wurde, dass die Wirkung von Nahrung ein Merkmal des Wirkstoffes und nicht ein mit der Formulierung in Zusammenhang stehender Faktor ist. Darüber hinaus wurde argumentiert, dass ernste Bedenken in Bezug darauf bestehen, ob das Prüfpräparat in diesem Fall (in dem empfohlen wird, es zusammen mit Nahrung einzunehmen ist) im nicht nüchternen Zustand bioäquivalent sein würde, wenn man bedenkt, dass die Ergebnisse der Bioäquivalenzstudien im Nüchternzustand grenzwertig sind. Daher war der Einspruch erhebende betroffene Mitgliedstaat der Auffassung, dass die zwei eingereichten Bioäquivalenzstudien, die zu den 50-mg- und 150-mg-Tolperison-tabletten im Nüchternzustand durchgeführt wurden, nicht ausreichen und die Bioäquivalenz im nicht nüchternen Zustand nachgewiesen werden sollte.

Während des Befassungsverfahrens der CMDh² im Anschluss an das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung konnte kein Konsens erzielt werden, da der Einspruch erhebende Mitgliedstaat seinen Einwand aufrechterhielt, der als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit erachtet wurde. Daher verwies die CMDh die Angelegenheit im Rahmen eines Befassungsverfahrens gemäß Artikel 29 Absatz 4 an den CHMP.

Da die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das Referenzarzneimittel keine Empfehlungen in Bezug auf Nahrung enthielt und die Wirkung von Nahrung nicht erwähnte, enthielt der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Merisone zwei Bioäquivalenzstudien zu Filmtabletten mit 50 mg und 150 mg Tolperison, die unter Beteiligung von 52 Freiwilligen im Nüchternzustand durchgeführt wurden. Die Bioäquivalenz wurde in der Studie mit den 150-mg-Tabletten in Bezug auf die primären pharmakokinetischen Parameter, d. h. AUC und C_{max} , nachgewiesen, da die 90 %-Konfidenzintervalle innerhalb der geforderten Grenzen von 80-125 % lagen. In der Studie zu den 50-mg-Tabletten wurde keine Bioäquivalenz nachgewiesen, da die obere Grenze des C_{max} überschritten wurde (125,49 %).

¹ Im Nachgang zum Ausgang eines Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 zu tolperisonhaltigen Arzneimitteln, für die ein Beschluss der Kommission im Januar 2013 verabschiedet wurde.

² Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel

Obwohl die Ergebnisse der Bioäquivalenzstudien vom Einspruch erhebenden betroffenen Mitgliedstaat als grenzwertig erachtet wurden, argumentierte der Antragsteller, dass die zweite Bioäquivalenzstudie eine Studie mit repliziertem Design war, die zeigte, dass Tolperison ein hoch variabler Wirkstoff ist. Die intraindividuelle Variabilität des C_{max} des Referenzarzneimittels betrug 46,99 %. Da der intraindividuelle Variationskoeffizient höher als 30 % ist, war der Antragsteller der Ansicht, dass gemäß den aktuellen Richtlinien zur Bioäquivalenz erweiterte Grenzen verwendet werden konnten, um eine Bioäquivalenz nachzuweisen. In diesem Falle lägen sie bei 71,25 % bis 140,35 %.

Daher stimmten die Mitglieder des CHMP auf Grundlage der Ergebnisse der eingereichten Bioäquivalenzstudien darin überein, dass Merisone 50 mg und 150 mg Tabletten mit dem Referenzarzneimittel, Mydeton 50 mg und 150 mg Tabletten (Gedeon Richter Plc), im Nüchternzustand bioäquivalent sind.

Der CHMP stellte auch fest, dass die sonstigen Bestandteile Mannitol und Betain, die im Arzneimittel, das Gegenstand der Befassung war, aber nicht im Referenzarzneimittel gefunden wurden, keine Wirkung auf die Bioäquivalenz dieser Arzneimittel im Nüchternzustand haben.

Unter Berücksichtigung dessen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten eingereicht hatte, die zeigten, dass Tolperison ein gut löslicher und hoch permeabler Wirkstoff ist, wurde weder die Löslichkeit noch die Auflösung als begrenzender Faktor in Bezug auf die *In-vivo*-Resorption betrachtet. Die meisten Mitglieder des CHMP stimmten darin überein, dass die Unterschiede bei der *In-vivo*-Auflösung zwischen den Formulierungen im nicht nüchternen Zustand wahrscheinlich weniger deutlich und schwieriger zu beobachten sind, da die Dauer der Magenentleerung im nicht nüchternen Zustand länger als im Nüchternzustand ist. Daher war man der Auffassung, dass zu erwarten ist, dass die Bioäquivalenzstudien im Nüchternzustand für den Nachweis von Unterschieden bei den Formulierungen empfindlicher sind.

Der CHMP stellte fest, dass die sonstigen Bestandteile Mannitol und Betain, die im Arzneimittel, das Gegenstand der Befassung war, aber nicht im Referenzarzneimittel gefunden wurden, keine Wirkung auf die Bioäquivalenz dieser Arzneimittel im Nüchternzustand haben. Da sich die Wirkung dieser sonstigen Bestandteile bei Vorhandensein von Nahrung abschwächen würde, wurde es als unwahrscheinlich erachtet, dass die Wirkungen der sonstigen Bestandteile wie Mannitol im nicht nüchternen Zustand größer als im Nüchternzustand sind, wenn man bedenkt, dass die Wirkung von Mannitol auf seiner osmotischen Wirkung beruht.

Die Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik (PKWP) wurde ebenfalls zu ihrer Meinung konsultiert, ob eine wissenschaftliche Begründung dafür vorliegt, dass bei Tolperison (klassifiziert als hoch variabler Wirkstoff, da die intraindividuelle Variabilität des C_{max} des Referenzarzneimittels 46,99 % betrug) die Möglichkeit besteht, entweder im Nüchternzustand oder im nicht nüchternen Zustand Bioäquivalenz zu zeigen. Da keine Evidenz dazu vorliegt, dass die Wirkung von Nahrung von der Formulierung abhängt, und es sich um eine konventionelle Formulierung handelt, waren einige der Mitglieder der PKWP der Ansicht, dass eine Bioäquivalenzstudie im Nüchternzustand in diesem Fall akzeptabel ist. Andere Mitglieder der PKWP waren der Auffassung, dass eine Studie im nicht nüchternen Zustand nicht erforderlich gewesen wäre, nur wenn die Wirkung von Nahrung bekanntermaßen allein hepatisch ist, was allerdings als unzureichend unterstützt erachtet wurde, und da die Wirkung von Nahrung bei Tolperison als signifikant hoch betrachtet wurde, eine Studie im nicht nüchternen Zustand hätte durchgeführt werden sollen.

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der vorgelegten Evidenz und Argumente stellte die Mehrheit des CHMP fest, dass für Tolperison, das gut löslich und hoch permeabel ist, im Nüchternzustand eine Bioäquivalenz gezeigt wurde, wobei eine hohe intraindividuelle Variabilität nachgewiesen wurde. Da keine Evidenz dafür vorliegt, dass die Wirkung von Nahrung von der Formulierung abhängt, schlussfolgerte die Mehrheit des CHMP, dass die Bioäquivalenzstudien, die im Nüchternzustand, der als

empfindlichster Zustand erachtet wird, durchgeführt wurden, hinreichend Evidenz für die Schlussfolgerung liefern, dass in diesem besonderen Fall eine Bioäquivalenz sowohl im Nüchternzustand als auch im nicht nüchternen Zustand besteht.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Mitteilung über die von Ungarn eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG, bei der Deutschland Einwände erhob, die als potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit erachtet wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die Antworten, die vom Antragsteller eingereicht wurden, um die Bedenken in Bezug auf die Bioäquivalenz von Merisone gegenüber dem Referenzarzneimittel anzusprechen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Ergebnisse der eingereichten Bioäquivalenzstudien zeigten, dass Merisone 50 mg und 150 mg Tabletten mit dem Referenzarzneimittel, Mydeton 50 mg und 150 mg Tabletten, im Nüchternzustand bioäquivalent ist.
- Daher schlussfolgerte der Ausschuss mehrheitlich, dass die im Nüchternzustand durchgeführten Bioäquivalenzstudien ausreichend Evidenz liefern, um auf eine Bioäquivalenz auch im nicht nüchternen Zustand schließen zu können, da Merisone einen gut löslichen und hoch permeablen Wirkstoff enthält, und pharmakokinetische Prinzipien und überzeugende experimentelle Evidenz darauf hinweisen, dass die Wirkung von Nahrung bei diesem Wirkstoff nicht von der Formulierung abhängt –

empfahl der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in der Form beibehalten werden, wie sie in den endgültigen Versionen enthalten sind, die im Koordinierungsgruppenverfahren für Merisone und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) erarbeitet wurden.