

Παράρτημα Ι Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Επιστημονικά πορίσματα

Η δραστική ουσία του Merisone, η υδροχλωρική τολπερισόνη, είναι μυοχαλαρωτικό κεντρικής δράσης για τη συμπτωματική θεραπεία της σπαστικότητας ενηλίκων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Merisone υποβλήθηκε δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK (αίτηση για γενόσημο προϊόν), με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς το Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Ο αιτών επεσήμανε ότι κατά τον χρόνο διενέργειας των μελετών βιοϊσοδυναμίας στην περίληψη των χαρακτηριστικών (ΠΧΠ) του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς δεν υπήρχαν συστάσεις σχετικά με τη λήψη τροφής, ούτε κάποια αναφορά στο ότι οι επιδράσεις της τροφής είναι σημαντικές. Ωστόσο, πρόσφατα τεκμηριώθηκε η σημαντική επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα της τολπερισόνης, η οποία και αποτυπώθηκε ανάλογα στην ΠΧΠ του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς κατά τον χρόνο υποβολής της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας την οποία αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής¹. Οι πληροφορίες που προστέθηκαν στην ΠΧΠ της τολπερισόνης βασίστηκαν σε δύο καλά σχεδιασμένες μελέτες με διαφορετικά σκευάσματα υπό μορφή δισκίων, οι οποίες έδειξαν ότι, σε σύγκριση με το καθεστώς νηστείας, ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της τολπερισόνης κατά περίπου 100%.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις εξέφρασε την άποψη ότι ακόμη και αν η επίδραση της τροφής που παρατηρήθηκε στα δύο προαναφερόμενα διαφορετικά προϊόντα είναι παρόμοια δεν σημαίνει ότι θα είναι παρόμοια και στο συγκεκριμένο γενόσημο σκεύασμα καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι η επίδραση της τροφής αποτελεί χαρακτηριστικό της δραστικής ουσίας και όχι παράγοντα που σχετίζεται με το σκεύασμα. Επιπλέον, διατυπώθηκε η άποψη ότι εξακολουθούν να υφίστανται οι σοβαρές ανησυχίες σχετικά με το εάν το προϊόν δοκιμής στη συγκεκριμένη περίπτωση (το οποίο συνοδεύεται από την οδηγία να λαμβάνεται με τροφή) θα ήταν βιοϊσοδύναμο υπό συνθήκες σίτισης, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες νηστείας ήταν οριακά. Συνεπώς, το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις διατύπωσε τη γνώμη ότι οι δύο υποβληθείσες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με δισκία τολπερισόνης 50 και 150 mg υπό συνθήκες νηστείας δεν ήταν επαρκείς και ότι η βιοϊσοδυναμία πρέπει να αποδειχθεί υπό συνθήκες σίτισης.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής της CMDh² που ακολούθησε τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, δεν επετεύχθη συναίνεση επειδή το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις ενέμεινε στην άποψή του, θεωρώντας ότι το ζήτημα αυτό θέτει σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία. Κατά συνέπεια, η CMDh παρέπεμψε το ζήτημα στη CHMP μέσω της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 29 παράγραφος 4.

Επειδή στην περίληψη των χαρακτηριστικών (ΠΧΠ) του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς δεν υπάρχει καμία σύσταση σχετικά με την τροφή και καμία αναφορά στην επίδραση της τροφής, η αίτηση άδειας κυκλοφορίας που υποβλήθηκε για το Merisone περιείχε δύο μελέτες βιοϊσοδυναμίας με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τολπερισόνης 50 mg και 150 mg που διενεργήθηκαν υπό συνθήκες νηστείας, σε κάθε μία εκ των οποίων μετείχαν 52 εθελοντές. Στη μελέτη με τα δισκία των 150 mg, η βιοϊσοδυναμία αποδείχθηκε για τις πρωτεύουσες φαρμακοκινητικές παραμέτρους, ήτοι την AUC και τη C_{max} , καθώς το ΔΕ 90% ενέπιπε εντός των απαιτούμενων ορίων που κυμαίνονταν από 80-125%. Στη μελέτη με τα δισκία των 50 mg, η βιοϊσοδυναμία δεν αποδείχθηκε καθώς το ανώτατο όριο της C_{max} ήταν 125,49%, ήτοι εκτός του ανώτατου ορίου.

¹ Αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη, για τα οποία η Επιτροπή εξέδωσε απόφαση τον Ιανουάριο του 2013.

² Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση

Παρότι τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας κρίθηκαν οριακά από το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις, ο αιτών υποστήριξε ότι η δεύτερη μελέτη βιοϊσοδυναμίας ήταν μια μελέτη επαναλαμβανόμενου σχεδιασμού από την οποία φαίνεται ότι η τολπερισόνη είναι φάρμακο υψηλής μεταβλητότητας, με τη μεταβλητότητα της C_{max} του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς να ανέρχεται μεταξύ των υποκειμένων στο 46,99%. Επειδή ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ των υποκειμένων είναι μεγαλύτερος από 30%, ο αιτών διατύπωσε τη γνώμη ότι σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη βιοϊσοδυναμία, για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν διευρυμένα όρια τα οποία, στη συγκεκριμένη περίπτωση, κυμαίνονται από 71,25% έως 140,35%.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκαν, τα μέλη της CHMP συμφώνησαν ότι το Merisone δισκία 50 και 150 mg είναι βιοϊσοδύναμο με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, το Mydeton δισκία 50 και 150 mg (Gedeon Richter Plc) υπό συνθήκες νηστείας.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα έκδοχα μαννιτόλη και βεταΐνη που περιέχονται στο προϊόν για το οποίο κινήθηκε διαδικασία παραπομπής αλλά όχι στο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, δεν έχουν καμία επίδραση στη βιοϊσοδυναμία των εν λόγω προϊόντων υπό καθεστώς νηστείας.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε μεν δεδομένα τα οποία έδειξαν ότι η τολπερισόνη αποτελεί μια εξαιρετικά διαλυτή και διαπερατή δραστική ουσία, αλλά τόσο η διαλυτότητα όσο και η ικανότητα διασποράς της σε υγρό μέσον δεν θεωρήθηκαν περιοριστικοί παράγοντες σε ό,τι αφορά την απορρόφηση *in vivo*. Τα μέλη της CHMP στην πλειονότητά τους συμφώνησαν ότι οι διαφορές της ικανότητας διασποράς σε υγρό μέσον *in vivo* μεταξύ των σκευασμάτων είναι πιθανόν να είναι λιγότερο εμφανείς και πιο δύσκολα παρατηρήσιμες σε συνθήκες σίτισης, καθώς ο χρόνος γαστρικής κένωσης είναι μεγαλύτερος υπό καθεστώς σίτισης σε σύγκριση με το καθεστώς νηστείας. Συνεπώς, θεωρήθηκε ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες νηστείας αναμένεται να παρουσιάσουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση διαφορών μεταξύ των σκευασμάτων.

Η CHMP επεσήμανε ότι τα έκδοχα μαννιτόλη και βεταΐνη που περιέχονται στο προϊόν για το οποίο κινήθηκε διαδικασία παραπομπής αλλά όχι στο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, δεν έχουν καμία επίδραση στη βιοϊσοδυναμία των εν λόγω προϊόντων υπό καθεστώς νηστείας. Καθώς η παρουσία τροφής προκαλεί αραίωση των εν λόγω εκδόχων, δεν θεωρείται πιθανό τα έκδοχα, όπως η μαννιτόλη, να περιέχονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση υπό συνθήκες σίτισης σε σύγκριση με τις συνθήκες νηστείας, δεδομένου ότι η επίδραση της μαννιτόλης βασίζεται στην οσμωτική της δράση.

Επίσης, ζητήθηκε από την ομάδα εργασίας φαρμακοκινητικής να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το εάν υπάρχουν επιστημονικοί λόγοι για το εάν η τολπερισόνη (η οποία έχει ταξινομηθεί ως φάρμακο υψηλής μεταβλητότητας, με τη μεταβλητότητα της C_{max} του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς να ανέρχεται μεταξύ των υποκειμένων σε 46,99%) θα μπορούσε ενδεχομένως να αποδειχθεί βιοϊσοδύναμη σε καθεστώς νηστείας ή σε καθεστώς σίτισης. Καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η επίδραση της τροφής εξαρτάται από το σκεύασμα και επειδή πρόκειται για ένα συμβατικό σκεύασμα, ορισμένα μέλη της ομάδας εργασίας φαρμακοκινητικής έκριναν ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση η μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό καθεστώς νηστείας ήταν αποδεκτή. Άλλα μέλη της ίδιας ομάδας εργασίας διατύπωσαν την άποψη ότι η μελέτη υπό καθεστώς σίτισης δεν θα ήταν απαραίτητη μόνο εάν οι επιδράσεις της τροφής ήταν γνωστό ότι αφορούν αποκλειστικά το ήπαρ (κάτι ωστόσο που δεν τεκμηριώθηκε επαρκώς) καθώς και ότι επειδή η επίδραση της τροφής στην τολπερισόνη κρίθηκε ιδιαίτερα έντονη, η μελέτη υπό καθεστώς σίτισης έπρεπε να διενεργηθεί.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα αποδεικτικά στοιχεία και τα επιχειρήματα που διατυπώθηκαν, τα μέλη της CHMP στην πλειονότητά τους επεσήμαναν ότι η βιοϊσοδυναμία της τολπερισόνης, μιας ιδιαίτερα διαλυτής και διαπερατής δραστικής ουσίας, καταδείχθηκε σε καθεστώς νηστείας, αποδεικνύοντας υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων. Καθώς δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η επίδραση της τροφής εξαρτάται από το σκεύασμα, τα μέλη της CHMP στην πλειονότητά τους έκριναν ότι οι μελέτες

βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν σε καθεστώς νηστείας (κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ευαισθησία) παρέχουν επαρκείς αποδείξεις για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία στη συγκεκριμένη περίπτωση, τόσο υπό καθεστώς νηστείας όσο και υπό καθεστώς σίτισης.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε η Ουγγαρία δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK για την οποία η Γερμανία ήγειρε ενστάσεις ως προς το ότι συνιστά σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή εξέτασε τις απαντήσεις που υπέβαλε ο αιτών για τη διευθέτηση των ζητημάτων που εγέρθηκαν σε ό,τι αφορά τη βιοϊσοδυναμία του Merisone με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.
- Η επιτροπή διατύπωσε την άποψη ότι τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκαν έδειξαν ότι το Merisone δισκία 50 και 150 mg ήταν βιοϊσοδύναμο με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς Mydeton δισκία 50 και 150 mg υπό συνθήκες νηστείας.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή απεφάνθη κατά πλειοψηφία ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν υπό καθεστώς νηστείας παρέχουν επαρκείς αποδείξεις για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία και σε καθεστώς σίτισης, καθώς το Merisone περιέχει μια ιδιαίτερα διαλυτή και διαπερατή δραστική ουσία. Οι βασικές αρχές φαρμακοκινητικής και τα αποδεικτικά πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επίδραση της τροφής στη συγκεκριμένη δραστική ουσία είναι ανεξάρτητη του σκευάσματος.

Η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Merisone και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. παράρτημα Ι), των οποίων η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν ως έχουν στις τελικές τους εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διάρκεια των εργασιών της συντονιστικής ομάδας.