

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse fremsat af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Methylphenidate Hexal og relaterede navne (se bilag I)

Methylphenidate Hexal, der indeholder det aktive stof methylphenidathydrochlorid, er en osmotisk kontrolleret filmovertrukket depottablet med tolaget kerne. Produktet har modificeret bifasisk udløsning fordelt på en hurtig udløsningsfase (IR) og en depotfase (PR) med længerevarende udløsning.

Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg og 54 mg) er indiceret til behandling af hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse (ADHD) hos børn i alderen 6-18 år og tages én gang dagligt om morgenen, enten sammen med et måltid eller mellem måltiderne. Ansøgningen for Methylphenidate Hexal er derfor baseret på bioækvivalensundersøgelser mellem det ansøgte produkt og referenceproduktet.

Ansøgningen efter den gentagne gensidige anerkendelsesprocedure for Methylphenidate Hexal, tabletter, 18 mg, 36 mg og 54 mg, er en generisk ansøgning i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. Ansøgningen for Methylphenidate Hexal er derfor baseret på bioækvivalensundersøgelser mellem det ansøgte produkt og referenceproduktet.

Under den gentagne gensidige anerkendelsesprocedure anførte Tyskland og Nederlandene, at der ikke var påvist bioækvivalens under postprandiale betingelser ved anvendelse af de partielle parametre (dvs. maksimal koncentration (0-2h) ($C_{\max(0-2h)}$) og areal under kurven (0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$) mellem det ansøgte produkt og referenceproduktet. Undersøgelsen under postprandiale betingelser opfyldte ikke standardkriterierne for bioækvivalens i den hurtige udløsningsfase ($AUC_{(0-2h)}$ og $C_{\max(0-2h)}$). Anvendelsen af partielle parametre ved postprandiale betingelser blev anset for nødvendig, da referenceproduktet også kan indtages sammen med et måltid. Der skal derfor påvises bioækvivalens under postprandiale betingelser for begge absorptionsfaser (IR og PR). Desuden blev det betragtet som uacceptabelt, at der var ekstrapoleret fra undersøgelsen under postprandiale betingelser med den højeste styrke (54 mg) til de lavere styrker.

Den gentagne gensidige anerkendelsesprocedure blev afsluttet på dag 210, hvor størstedelen af de berørte medlemsstater tilsluttede sig referencemedlemsstatens vurderingsrapport bortset fra Tyskland og Nederlandene, som rejste betænkelighed ved en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed (PSRPH). Der blev derfor foretaget en indbringelse for Koordinationsgruppen Vedrørende Gensidig Anerkendelse og Decentraliserede Godkendelsesprocedurer – human (CMD(h)). Den væsentlige betænkelighed, der blev rejst af Tyskland og Nederlandene, kunne ikke afklares ved indbringelsen for CMD(h), og sagen blev derfor indbragt for CHMP.

I henhold til spørgsmål og svar: oplæg vedrørende konkrete spørgsmål stillet til arbejdsgruppen vedrørende farmakokinetik (EMA/618604/2008 Rev. 7, 13. februar 2013) vedrørende en generisk, bifasisk depotformulering skal der påvises ækvivalens med referenceproduktet for både omfanget og hastigheden af absorptionen (som efter sædvanlige bioækvivalenskræterier fremgår af AUC og C_{\max}), og dette skal ske særskilt for den hurtige udløsningsfase og depotfasen:

- For den første fase skal vurderingen af ækvivalens baseres på den trunkerede AUC-værdi fra $t=0$ til afskæringstidspunktet, der beskriver den hurtigt udløste andel af dosen, og på C_{\max} i den første fase.
- For den anden fase skal vurderingen af ækvivalens baseres på AUC-værdien fra afskæringstidspunktet til slutningen af observationsperioden og på C_{\max} i den anden fase.

Disse overvejelser gælder i princippet for undersøgelser i postprandial tilstand og i fastende tilstand. Hvis der ikke forventes væsentlig forskel i den farmakokinetiske profil mellem fastende og postprandial tilstand, skal der anvendes samme afskæringspunkt.

De første farmakokinetiske undersøgelser blev udført af ansøgeren/markedsføringstilladelsesindehaveren i 2009-2010 og indsendt ved den første decentrale procedure, der begyndte i januar 2011. Den nuværende gentagne procedure begyndte i april 2012, to måneder efter offentliggørelsen af EMA's oplæg til spørgsmål og svar (EMA/618604/2008 Rev. 4) om bifasiske formuleringer. Da de farmakokinetiske undersøgelser blev udført i 2009-2010, blev oplægget til spørgsmål og svar ikke taget i betragtning af ansøgeren/markedsføringstilladelsesindehaveren.

Farmakokinetiske data

Til dokumentation for ansøgningen udførte ansøgeren/markedsføringstilladelsesindehaveren tre enkeltdosisundersøgelser under fastende betingelser med 18, 36 og 54 mg tabletterne og en enkeltdosisundersøgelse under postprandiale betingelser med 54 mg tabletten. Ansøgeren/markedsføringstilladelsesindehaveren anmoder om ekstrapolering af resultaterne fra den postprandiale undersøgelse med 54 mg tabletten til de lavere styrker.

Undersøgelserne under postprandiale og fastende betingelser viste bioækvivalens mellem testproduktet og referenceproduktet for hele dosisintervallet ($AUC_{(0-24h)}$ og $C_{max(0-24h)}$). 90 % sikkerhedsintervallet for disse målinger var inden for acceptområdet 80 %-125 %. Undersøgelserne viste bioækvivalens mellem testproduktet og referenceproduktet i henhold til kravene i de retningslinjer for formuleringer med modificeret udløsning (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 and Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**), der var gældende på tidspunktet for udførelsen af undersøgelsen (2009 – 2010).

I en post hoc-analyse fremlagde ansøgeren/markedsføringstilladelsesindehaveren desuden resultater for partielle parametre (AUC og C_{max}) for den hurtige udløsningsfase og depotfasen i perioderne 0-2 timer og 2-24 timer. Resultaterne viste bioækvivalens for undersøgelserne under fastende betingelser mellem Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) og referenceproduktet i den hurtige udløsningsfase og i depotfasen. De farmakokinetiske parametre for den hurtige udløsningsfase ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) i den postprandiale undersøgelse var imidlertid ikke inden for standardkriteriet 80 %-125 %. De farmakokinetiske parametre for den postprandiale undersøgelse i den hurtige udløsningsfase var følgende : $C_{max(0-2h)} = [74,8; 142,7]$ og $AUC_{(0-2h)} = [60,0; 155,6]$ (90 % SI).

Ansøgeren/markedsføringstilladelsesindehaveren hævdede, at dette primært skyldes den høje intraindividuelle variabilitet (66,5 % for $C_{max(0-2h)}$, 110,1 % for $AUC_{(0-2h)}$), der iagttoges i den tidlige fase, da punkttestimaterne for $C_{max(0-2h)}$ og $AUC_{(0-2h)}$ er meget tæt på 100 % som tegn på, at der med en tilstrækkelig stikprøvestørrelse ville være blevet påvist bioækvivalens også for disse to parametre.

Til støtte for påstanden om, at den iagttagne høje variabilitet i den postprandiale undersøgelse skyldes de fysiologiske betingelser efter indtagelse af et meget fedtholdigt måltid og ikke forskelle mellem testformuleringen og referenceformuleringen, blev der forelagt en gennemgang af litteraturredata og resultaterne af den postprandiale undersøgelse.

Lee *et al.* 2003, undersøgte farmakokinetikken af Ritalin LA kapsler, 40 mg (methylphenidathydrochlorid, ligeledes bestående af en komponent med hurtig udløsning og en depotkomponent) under fastende betingelser og efter et morgenmåltid med højt fedtindhold. Forfatterne iagttog, at de initiale profiler af methylphenidat udviste større variabilitet mellem personerne i postprandial end i fastende tilstand.

For resultaterne af undersøgelsen i postprandial tilstand (2009-18-PRT-2) blev det vist, at sammenlignet med den fastende undersøgelse havde flere af personerne ikke en bifasisk profil, men en kontinuert profil uden et tidligt maksimum, hvor koncentrationerne af methylphenidat stiger langsomt efter en uberegnelig tidsforsinkelse. Der sås to typer profiler: Den første profil var bifasisk ("målprofilen" for referenceproduktet Concerta) med et tidligt maksimum efterfulgt af et fald eller tilnærmelsesvis et plateau i plasmakoncentrationerne. Den anden profil var en kontinuert profil uden et tidligt maksimum, hvor koncentrationerne af methylphenidat langsomt stiger efter en uberegnelig tidsforsinkelse.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at ved administration af en bifasisk depotformulering af methylphenidat sammen med et fedtrigt måltid kan tømningen af mavesækken og passagetiden medføre store forskelle i den farmakokinetiske profil i den tidlige absorptionsfase.

Skønt den hurtigt udløsende del af præparatet også hurtigt opløses, sker dette midt i chymus. Det opløste lægemiddel bliver derved fanget af den stærkt fedtholdige føde i mavesækken og kan ikke let undslippe fra maveindholdet. Det lægemiddel, der opløses fra den hurtigt udløsende del af præparatet, vil derfor først med forsinkelse nå frem til tarmen. Den vedvarende absorption fra den hurtigt udløsende fraktion overlapper derfor tilsyneladende med absorptionen fra depotfraktionen fra den bifasiske formulering.

Under disse betingelser kan der ikke i praksis opnås en klar afskæring mellem den hurtigt udløsende fraktion og depotfraktionen som krævet i oplægget til spørgsmål og svar.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde desuden en reevaluering af dataene fra den postprandiale undersøgelse baseret på de forskellige typer plasmaprofiler, der blev iagttaget i denne undersøgelse. I undersøgelsen vurderedes de personer, som udviste den karakteristiske bifasiske profil med osmotisk udløsning af methylphenidat i den indledende fase for både test- og referenceproduktet (n=8), mens de personer udelukkedes, som udviste en kontinuert profil ved mindst den ene af behandlingerne.

Resultaterne viste, at når der kan fastslås en egentlig bifasisk profil i den tidlige absorptionsfase, påvises bioækvivalens mellem de to produkter både for AUC og C_{max} i den initiale fase. Dette skyldes også, at den intraindividuelle variabilitet faldt (19 % i stedet for 110 % for AUC, og 12 % i stedet for 67 % for C_{max}), når kun de personer blev taget i betragtning, som udviste en klart defineret spidsværdi i initialfasen efter et måltid med højt fedtindhold.

Det er CHMP's opfattelse, at ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde tilstrækkelig evidens for, at den iagttagne variabilitet i den postprandiale undersøgelse (0-2 h) ikke skyldes forskelle mellem testproduktet og referenceproduktet, men en fødefremkaldt effekt, der forsinker absorptionen af det aktive stof fra det hurtigt udløsende lag af produktet.

Farmaceutiske data

I formuleringen af Methylphenidate Hexal anvendes et ydre overtræk, der indeholder den hurtigt udløsende del og omgiver kernen, som udløses ved osmotisk kontrolleret depotvirkning. I sammenligning med referenceproduktet indeholder det afprøvede produkt tilsvarende hjælpestoffer i samme mængder i det ydre overtræk. Det ydre overtræk opløses hurtigt og på samme måde for testprodukt og referenceprodukt i forskellige medier ved pH mellem 1 og 6.8 og i FeSSIF (simuleret postprandial tarmvæske) og FeSSGF (simuleret postprandial mavesaft).

Supplerende in vitro-opløsningsprofiler for testproduktet og referenceproduktet uden det hurtigt udløsende overtræk viser, at der er en forsinkelse for depotdelens vedkommende, og at det aktive stof i det hurtigt udløsende lag udløses hurtigt og uafhængigt af depotdelen. Alle in vivo- og in vitro-

resultater viser, at den osmotisk kontrollerede depotfase er upåvirket af fødeindtagelse. Der er påvist bioækvivalens for depotfasen (2-24h) for AUC og C_{max} under postprandiale og fastende betingelser.

På grundlag af ovenstående diskussion anses det for rimeligt, at den hurtige udløsningsfase betragtes særskilt, og fastende betingelser anses for at give større følsomhed for påvisning af en forskel mellem test- og referenceproduktet af en letopløselig formulering med hurtig udløsning i en bioækvivalensundersøgelse.

Undladelse af undersøgelser i postprandial tilstand for styrkerne 18 mg og 36 mg

Bioækvivalens under postprandiale betingelser er kun undersøgt for styrken 54 mg. Den postprandiale undersøgelse, der blev udført med den højeste styrke på 54 mg, blev ekstrapoleret til de lavere styrker (18 og 36 mg). Undladelse af undersøgelser for de lavere styrker under postprandiale betingelser findes begrundet ved følgende:

- alle styrker har samme kvalitative sammensætning
- alle styrker fremstilles af den samme fremstiller og ved den samme proces
- alle styrker har sammenlignelige opløsningsprofiler i forskellige medier med pH mellem 1 og 6,8 i FeSSIF og FeSSGF
- methylphenidat udviser lineær kinetik for alle styrkerne
- sammensætningen af det ydre tabletovertræk er proportional for alle styrkerne, og forholdet mellem mængden af den semipermeable membran og overfladearealet er sammenligneligt mellem alle styrker af det ansøgte produkt. Disse kvotienter anses for at være en afgørende faktor for den kontrollerede udløsning af lægemiddelstoffet fra tabletkernen.

Desuden anføres det i udkastet til retningslinjer for farmakokinetisk og klinisk vurdering af formuleringer med modificeret udløsning (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1), at godkendelseskriterierne for bifasiske produkter med modificeret udløsning følger de kriterier, der finder anvendelse på depotfasen med supplerende farmakokinetiske parametre (partiel AUC og C_{max}). Det anses for fyldestgørende at anvende kravene for en enhedsformulering (6.1.1 i vejledningen) og udføre en enkelt undersøgelse under postprandiale betingelser med den nævnte begrundelse for udeladelsen.

Desuden synes depotdelen af formuleringen ikke at påvirkes nævneværdigt af fødeindtagelse, hvilket bekræftes af, at der opnås samme resultater ved henholdsvis fastende og postprandiale betingelser i undersøgelse med 54 mg styrken, hvilket gælder for både test- og referenceproduktet. Undersøgelser under postprandiale betingelser med de lavere styrker må derfor forventes at ville give resultater svarende til dem, der er opnået i undersøgelse under fastende betingelser for disse styrker. In vitro-opløsningsdata bekræfter, at der ikke er nogen virkning af fødeindtagelse, da opløsningsprocessen ikke påvirkes af forskelle i pH inden for det fysiologiske område eller af FeSSGF- eller FeSSIF-opløsningsmedier for nogen af styrkerne.

Udeladelseskriterierne anses også at være opfyldt for formuleringernes hurtigt udløsende del, da sammensætningerne heraf er proportionale for denne del af formuleringen. Opløsning af formuleringens ydre lag og udløsning af det letopløselige methylphenidat finder sted øjeblikkeligt.

På grundlag af denne diskussion accepterede CHMP ansøgerens/markedsføringstilladelsesindehaverens argumentation og godtog, at det er berettiget at undlade undersøgelser under postprandiale betingelser for de lavere styrker (18 mg og 36 mg).

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Danmark i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF. Nederlandene og Tyskland fandt, at udstedelse af markedsføringstilladelsen udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- udvalget gennemgik alle de af ansøgeren forelagte data til godtgørelse af bioækvivalens mellem Methylphenidate Hexal, depottabletter, 18 mg, 36 mg og 54 mg, og referenceproduktet,
- udvalget finder, at der er påvist bioækvivalens under fastende betingelser for den hurtige udløsningsfase og depotfasen samt under postprandiale betingelser for depotfasen,
- udvalget vedgik, at de konventionelle bioækvivalenskræterier ikke var opfyldt for den hurtige udløsningsfase i den postprandiale undersøgelse. Det er imidlertid udvalgets opfattelse, at den iagttagne afvigelse skyldes interindividuel og fysiologisk betinget variabilitet efter indtagelse af et måltid med højt fedtindhold, og at dette ikke er et udtryk for kvalitetsforskelle mellem Methylphenidate Hexal og referenceformuleringen,
- det er udvalgets opfattelse at det er berettiget at undlade undersøgelserne under postprandiale betingelser for de lavere styrker (18 mg og 36 mg),

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelse, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede svarende til endelige version, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III for Methylphenidate Hexal og relaterede navne (se bilag I).