

II. melléklet

Az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott pozitív véleménnyel kapcsolatos tudományos következtetések és indoklások

Tudományos következtetések

A Methylphenidate Hexal és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Methylphenidate Hexal, amelynek hatóanyaga a metil-fenidát hidroklorid, ozmotikusan kontrollált, nyújtott hatóanyag-leadású, kétrétegű filmtabletta. Bifázisos, módosított hatóanyag-leadású készítmény, amely egy azonnali felszabadulású (immediate release, IR) fázissal, illetve egy nyújtott felszabadulású (prolonged-release, PR) fázissal rendelkezik.

A Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, illetve 54 mg) a figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) kezelésére javallt 6-18 éves gyermekek és serdülők esetében, naponta egy alkalommal reggel, táplálékkal vagy anélkül bevéve. A Methylphenidate Hexal alkalmazása tehát a vizsgált készítmény, illetve a referenciakészítmény közötti bioekvivalenciát tanulmányozó vizsgálatokon alapul.

A 18, 36 és 54 mg-os tablettában kapható Methylphenidate Hexal gyógyszerre vonatkozóan kölcsönös elismerési eljárás (MRP) keretében benyújtott, az ismételt alkalmazással kapcsolatos forgalomba hozatali engedély iránti kérelem a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerinti generikus kérelem. A Methylphenidate Hexal alkalmazása tehát a vizsgált készítmény, illetve a referenciakészítmény közötti bioekvivalenciát tanulmányozó vizsgálatokon alapul.

Az ismételt alkalmazásra vonatkozó kölcsönös elismerési eljárás (MRP) ideje alatt Németország és Hollandia kifejezte azon véleményét, hogy a részleges mutatók alapján (pl. maximális koncentráció (0-2h) ($C_{max(0-2h)}$), a görbe alatti terület_(0-2h) ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{max(2-24h)}$, $AUC_{(2-24h)}$) étkezést követő állapotban nem sikerült kimutatni a vizsgált, illetve a referenciakészítmény közötti bioekvivalenciát. Az étkezést követő állapotban végzett vizsgálat nem tett eleget az azonnali felszabadulású fázis esetében a bioekvivalenciára vonatkozó standard elfogadási kritériumoknak ($AUC_{(0-2h)}$, valamint $C_{max(0-2h)}$). Az étkezést követően kapott részleges mutatók használatát azért tartották szükségesnek, mert a referenciakészítmény táplálékkal is bevehető. Ezért az étkezést követő bioekvivalenciát mindkét felszívódási fázisra (IR és PR) ki kell mutatni. Továbbá nem tartották elfogadhatónak az étkezést követő állapotban a legnagyobb hatáserősségű (54 mg) készítménnyel végzett vizsgálat eredményeinek az alacsonyabb hatáserősségű készítményekre történő kiterjesztését.

Az ismételt alkalmazással kapcsolatos kölcsönös elismerési eljárást a 210. napon zárták le, és az érintett tagállamok többsége egyetértett a referencia tagállam értékelő jelentésének következtetéseivel, kivéve Németországot és Hollandiát, amelyek felvetették a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat (PSRPH) lehetőségét. Ezért beterveztést kezdeményeztek a CMD(h)-nál (Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek). A Németország és Hollandia által felvetett komoly aggályt a CMD(h) beterveztés során nem sikerült rendezni, ezért a problémát az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) hatáskörébe utalták.

A farmakokinetikai munkacsoportnak címzett kérdésekre vonatkozó álláspontot tartalmazó „kérdések és válaszok” dokumentum szerint (EMA/618604/2008 Rev. 7., 2013. február 13.) egy generikus bifázisos, módosított hatóanyag-leadású készítmény esetében a referenciakészítménnyel való egyenértékűséget mind a felszívódás kiterjedtségére, mind annak sebességére ki kell mutatni (ami az AUC, illetve C_{max} értékeket tükrözi a hagyományos bioekvivalencia kritériumok esetében), külön-külön mind az azonnali felszabadulású, mind a nyújtott felszabadulású fázisra:

- Az első fázis esetében az ekvivalencia értékelésének a $t=0$ és a lezárási időpont közötti csonkolt AUC értéken (amely az azonnali felszabadulású dózisfrakciót írja le), illetve az első fázisban kapott C_{\max} értéken kell alapulnia.
- A második fázis esetében az ekvivalencia értékelésének a lezárási időpont és a megfigyelési időszak vége közötti AUC értéken, illetve a második fázisban kapott C_{\max} értéken kell alapulnia.

Ezek a szempontok elvileg mind az étkezést követő állapotban, mind az éhomi állapotban végzett vizsgálatokra érvényesek. Ha az éhomi és az étkezést követő állapot között lényeges eltérést nem mutató farmakokinetikai profilt kapnak, akkor a lezárási időpontnak azonosnak kell lennie.

Az első farmakokinetikai vizsgálatokat a kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja 2009-2010-ben végezte el, és a 2011 januárjában megkezdett első decentralizált eljárásban (DCP) nyújtotta be. Az ismételt alkalmazásra vonatkozó jelenlegi eljárás 2012 áprilisában kezdődött meg, vagyis két hónappal az után, hogy az EMA bifázisos készítményekkel kapcsolatos álláspontját tartalmazó „kérdések és válaszok” dokumentum (EMA/618604/2008, 4. változat) közzétételre került. Mivel a farmakokinetikai vizsgálatokra 2009-2010-ben került sor, a kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem vette figyelembe a „kérdések és válaszok” dokumentumot.

Farmakokinetikai adatok

A kérelem alátámasztására a kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja három, éhomi állapotban alkalmazott, egyetlen dózison alapuló vizsgálatot végzett a 18, 36, illetve 54 mg-os tablettákkal; továbbá egy, étkezést követő állapotban alkalmazott, egyetlen dózison alapuló vizsgálatot végzett az 54 mg-os tablettákkal. A kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja az 54 mg-os tablettával, étkezést követő állapotban végzett vizsgálat eredményeinek az alacsonyabb hatásosságú készítményekre történő kiterjesztését kéri.

Az étkezést követően, illetve az éhomi állapotban végzett vizsgálatok a teljes dózistartományra kimutatták a vizsgált, illetve a referenciakészítmény bioekvivalenciáját ($AUC_{(0-24h)}$, illetve $C_{\max(0-24h)}$). Az említett mutatók 90%-os konfidenciaintervalluma a 80-125%-os elfogadhatósági tartományban mozgott. A vizsgálatok a vizsgált, illetve a referenciakészítmény közötti bioekvivalenciát a vizsgálatok időpontjában (2009 – 2010) hatályos, módosított hatóanyag-leadású készítményekre vonatkozó iránymutatások (*Guideline on the investigation of bioequivalence (A bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó iránymutatás), 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev. 1* és *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms (A módosított felszabadulású orális és transzdermális készítményekre vonatkozó iránymutatás), 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) követelményeinek megfelelően igazolták.

A post-hoc analízis során a kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja további eredményeket nyújtott be a részleges mutatókra (AUC és C_{\max}) vonatkozóan mind az azonnali felszabadulású fázis (0-2 óra), mind a nyújtott felszabadulású fázis (2-24 óra) esetében. Az eredmények arra utalnak, hogy az éhomi állapotban végzett vizsgálatokban a Methylphenidate Hexal (18, 36, illetve 54 mg) és a referenciakészítmény közötti bioekvivalenciát sikerült mind az azonnali felszabadulású, mind a nyújtott felszabadulású fázis esetében kimutatni. Mindemellett az étkezést követően végzett vizsgálatban az azonnali felszabadulású fázisra vonatkozóan kapott farmakokinetikai paraméterek ($C_{\max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) nem az elfogadott 80-125%-os tartományban voltak. Az étkezést követő állapotban végzett vizsgálatban az azonnali felszabadulású fázisra vonatkozó farmakokinetikai paraméterek az alábbiak voltak: $C_{\max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$, illetve $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (90%-os konfidenciaintervallum).

A kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy ez elsősorban az ebben a korai fázisban megfigyelt, nagy személyen belüli varianciának tulajdonítható (a $C_{\max(0-2h)}$ esetében 66,5%, míg az $AUC_{(0-2h)}$ esetében 110,1%), mivel a $C_{\max(0-2h)}$ és $AUC_{(0-2h)}$ pontbecslések nagyon

közel vannak a 100%-hoz, ami arra utal, hogy megfelelő méretű minta esetében a bioekvivalencia erre a két paraméterre is kimutatható lett volna.

Azon kijelentés alátámasztására, miszerint az étkezést követő állapotban végzett vizsgálatban tapasztalt nagy variancia a zsírgazdag táplálék elfogyasztása utáni fiziológiai feltételeknek, nem pedig a vizsgált, illetve a referenciakészítmény közötti különbségeknek tulajdonítható, benyújtottak egy, a szakirodalmi adatokon alapuló értékelést, illetve az étkezést követően végzett vizsgálatból kapott eredményeket is.

Lee és mtsai. 2003-ban megvizsgálták a Ritalin LA 40 mg kapszula (szintén egy IR és egy ER komponensből álló metil-fenidát hidroklorid) éhomi állapotban, illetve zsírgazdag reggeli elfogyasztása után mutatott farmakokinetikai tulajdonságait. A kutatók megfigyelték, hogy a kezdeti metil-fenidát profil nagyobb személyek közti varianciát mutatott az étkezést követő állapotban, mint az éhomi állapotban.

Az étkezést követő állapotban végzett vizsgálat (2009-18-PRT-2) eredményei tekintetében megállapították, hogy az éhomi állapottal összehasonlítva sok vizsgálati alanynál nem bifázisos profil, hanem korai csúcsot nem mutató, folyamatos profil alakult ki, vagyis a metil-fenidát koncentráció kiszámíthatatlan idő elteltével lassan emelkedett. Két profiltípust figyeltek meg. Az első egy bifázisos profil volt (a Concerta referenciakészítmény „célprofilja”), amely esetében a korai csúcsot a plazmakoncentráció csökkenése vagy hozzávetőleges platója követte. A második profil egy korai csúcsot nem mutató, folyamatos profil volt, amely esetében a metil-fenidát koncentráció kiszámíthatatlan idő elteltével lassan emelkedett.

A kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy a bifázisos, módosított hatóanyag-leadású metil-fenidát készítménynek zsírgazdag étkezéssel egyidejűleg történő alkalmazása jelentős hatást fejt ki a gyomorürülésre és a táplálék áthaladási idejére, ami a felszívódás korai fázisában eltérő farmakokinetikai profilok kialakulásához vezethet.

Bár a készítmény azonnali felszabadulású része szintén gyorsan feloldódik, ez a gyomorpép belsejében történik. Ezért a feloldott gyógyszer a zsírgazdag táplálék miatt a gyomorban marad, és nem tud könnyen áthatolni a gyomor tartalmán. Következésképpen a feloldott gyógyszer azonnali felszabadulású része csak késedelemmel jut el a belekbe. Ennek eredményeként úgy tűnik, hogy az azonnali felszívódású frakció felszívódásának hosszas folyamata átfedést mutat a bifázisos készítmény nyújtott felszabadulású frakciójának felszívódásával.

Ilyen körülmények között az azonnali felszabadulású, illetve a nyújtott felszabadulású frakció egyértelmű elkülönítése nem kivitelezhető, ahogy azt a „kérdések és válaszok” dokumentum megköveteli.

A kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbá újraértékelte az étkezést követő állapotban végzett vizsgálatban megfigyelt különböző plazmaprofil-típusokra vonatkozó adatokat. A vizsgálatban olyan betegeket értékelték, akiknél mind a vizsgált, mind a referenciakészítmény esetében a kezdeti fázisban kialakult az ozmotikus felszabadulású metil-fenidát készítmény jellemző bifázisos profilja (n=8), és kizárták azokat, akik a két kezelés közül legalább az egyik esetében folyamatos profilt mutattak.

Az eredmények arra utalnak, hogy a valódi bifázisos profiloknak a felszívódás korai szakaszában történő azonosításával mind az AUC, mind a C_{max} tekintetében sikerült igazolni a két vizsgálati készítmény közötti bioekvivalenciát a kezdeti fázisban. Ez annak is köszönhető, hogy a személyek közti variancia csökkent (az AUC esetében 110% helyett 19%, míg a C_{max} esetében 67% helyett 12%), mivel kizárólag azokat a betegeket vették figyelembe, akiknél a zsírgazdag táplálék elfogyasztását követően a kezdeti fázisban pontosan elkülöníthető csúcs jelentkezett.

A CHMP azon a véleményen van, hogy a kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja elegendő bizonyítékot szolgáltatott annak igazolására, hogy az étkezést követő állapotban végzett vizsgálatban megfigyelt variancia (0-2 óra) nem a vizsgált, illetve a referenciakészítmény közötti különbséggel függ össze, hanem a táplálék által előidézett hatással, amely késlelteti az azonnali felszabadulású rétegben lévő hatóanyag felszívódását.

Gyógyszerészeti adatok

A Methylphenidate Hexal egy külső, az azonnali felszabadulású részt tartalmazó bevonatból áll, amely a nyújtott felszabadulású (ozmotikusan kontrollált) magot veszi körül. Az eredeti készítménnyel összehasonlítva a tesztkészítmény külső bevonata hasonló segédanyagokat tartalmaz hasonló mennyiségben. A külső bevonat gyorsan feloldódik; a vizsgált, illetve a referenciakészítmény hasonlóan oldódik fel különböző közegekben, amelyek pH-értéke az 1-6,8 tartományban mozog, valamint FeSSIF (Fed state simulated intestinal fluid - Étkezést követő szimulált bélpép) és FeSSGF (Fed state simulated gastric fluid - Étkezést követő szimulált gyomorpép) esetében.

Az azonnali felszabadulású bevonattal nem rendelkező vizsgálati, illetve referenciakészítmény kiegészítő in vitro oldódási profilja arra utal, hogy a nyújtott felszabadulású rész esetében kis késés figyelhető meg, és hogy az azonnali felszabadulású réteg hatóanyaga gyorsan, a nyújtott felszabadulású résztől függetlenül szabadul fel. Minden in vivo és in vitro eredmény arra utal, hogy az étkezés nem befolyásolja a nyújtott felszabadulású (ozmotikusan kontrollált) fázist. A bioekvivalenciát sikerült a nyújtott felszabadulású fázis (2-24 óra) esetében igazolni mind az étkezést követő, mind az éhomi állapotban kapott AUC és C_{max} vonatkozásában.

A fentiekben leírtak alapján ésszerűnek tűnik külön megvizsgálni az azonnali felszabadulású fázist; egy nagyon oldékony, azonnali felszabadulású készítmény esetében az éhomi állapot érzékenyebbnek tekinthető a vizsgált, illetve a referenciakészítmény közötti különbség kimutatása szempontjából, a bioekvivalencia igazolása érdekében.

Az étkezést követően végzendő vizsgálatoktól való eltekintés a 18 mg-os, illetve 36 mg-os hatáserősségű készítmények esetében

Az étkezést követő állapotban létező bioekvivalenciát csak az 54 mg-os hatáserősség esetében vizsgálták. A legnagyobb, 54 mg-os hatáserősségű készítménnyel, étkezést követő állapotban végzett vizsgálat eredményeit kiterjesztették az alacsonyabb hatáserősségekre is (18, illetve 36 mg). Az alacsonyabb hatáserősségű készítmények esetében az étkezést követően végzendő vizsgálatoktól való eltekintést az alábbi tényezők indokolják:

- minden hatáserősség azonos minőségi összetétellel rendelkezik;
- minden hatáserősségű készítményt ugyanaz a gyártó, ugyanazokkal a folyamatokkal állítja elő;
- minden hatáserősségű készítmény hasonlóan oldódik fel különböző közegekben, amelyek pH-értéke az 1-6,8 tartományban mozog, valamint FeSSIF és FeSSGF közegek esetében;
- a metil-fenidát minden hatáserősség esetében lineáris kinetikát mutat;
- a külső bevonat összetétele minden hatáserősség esetében arányosan módosul, illetve a félig áteresztő membrán nagysága és a felület közötti arány a szóban forgó készítmény minden hatáserőssége esetében hasonló. Ezeket az arányokat kulcsfontosságúnak tartják a hatóanyagnak a tablettá belsejéből történő kontrollált felszabadulása vonatkozásában.

Ezenkívül a módosított hatóanyag-leadású készítmények farmakokinetikai és klinikai értékelésére vonatkozó iránymutatás tervezete (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) szerint a bifázisos, módosított hatóanyag-leadású készítményekre alkalmazott szabályozási kritériumoknak a nyújtott felszabadulású

fázis esetében alkalmazott kritériumokat kell követniük további farmakokinetikai paraméterekkel együtt (részleges AUC és C_{max}). Azt a megközelítést, miszerint a követelményeket az egy egységet tartalmazó készítményre kell alkalmazni (az iránymutatás 6.1.1 pontja), és egyetlen, étkezést követő állapotban történő vizsgálatot kell elvégezni, megfelelőnek tartják, a további vizsgálatoktól való eltekintés fenti indoklását is figyelembe véve.

Ezen túlmenően úgy tűnik, hogy a készítmény nyújtott felszabadulású részét az étkezés nem befolyásolja jelentős mértékben, amit mind a vizsgált, mind a referenciakészítmény esetében az 54 mg-os hatáserősségű készítménnyel éhomi, illetve étkezést követő állapotban végzett vizsgálatok hasonló eredményei is igazoltak. Ezért az alacsony hatáserősségű készítményekkel, étkezést követően végzett vizsgálatok eredményei várhatóan hasonlóak lennének az említett hatáserősségekkel, éhomi állapotban végzett vizsgálatok eredményeihez. Az in vitro oldódási eredmények szintén megerősítik azt, hogy a tápláléknak nincs szerepe, mivel a fiziológiás tartományon belül a különböző pH-értékek, illetve a FeSSGF vagy FeSSIF közegek alkalmazása egyik hatáserősség esetében sem befolyásolták az oldódást.

Ami a készítmény azonnali felszabadulású részét illeti, ebben az esetben is teljesül a további vizsgálatról való eltekintés kritériuma, mivel a készítmény ezen részét arányos összetétellel állítják elő. A készítmény külső rétege feloldódik, és az igen jól oldódó metil-fenidát azonnal felszabadul.

A fentiekben leírtak alapján a CHMP elfogadta a kérelmező/a forgalomba hozatali engedély jogosultja által nyújtott érveket, és indokoltnak tartotta az alacsonyabb hatáserősségű készítményekkel (18, illetve 36 mg), étkezést követően végzendő vizsgálatoktól való eltekintést.

A pozitív vélemény indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- A bizottság mérlegelte a Dánia által a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése értelmében kezdeményezett betérjesztést. Hollandia és Németország úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély kiadása potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent;
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a 18 mg-os, 36 mg-os, illetve 54 mg-os nyújtott felszabadulású Methylphenidate Hexal tabletták és a referenciakészítmény közötti bioekvivalencia alátámasztása céljából rendelkezésre bocsátott adatokat;
- A bizottság azon a véleményen van, hogy a bioekvivalenciát sikerült kimutatni az éhomi állapotban az azonnali és a nyújtott felszabadulású fázis esetében, illetve az étkezést követő állapotban a nyújtott felszabadulású fázis esetében;
- A bizottság elismerte, hogy az étkezést követően végzett vizsgálatban az azonnali felszabadulású fázis esetében a bioekvivalencia hagyományos kritériumai nem teljesültek. Mindemellett a bizottság azon a véleményen van, hogy a megfigyelt eltérés a személyek közötti varianciának és a zsírgazdag táplálék elfogyasztása után kialakuló fiziológiai feltételeknek tulajdonítható, és nem jelent minőségi különbséget a Methylphenidate Hexal és a referenciakészítmények között;
- A bizottság véleménye szerint az alacsonyabb hatáserősségű készítmények (18, illetve 36 mg) esetében az étkezést követően végzendő vizsgálatoktól való eltekintés indokolt;

a CHMP javasolja a Methylphenidate Hexal és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeinek kiadását, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változat marad, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.