

II priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas priimti palankią nuomonę

Mokslinės išvados

Methylphenidate Hexal ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Methylphenidate Hexal, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos metilfenidato hidrochlorido, yra osmoso būdu kontroliuojamo pailginto atpalaidavimo plėvele dengta tabletė su dvisluoksne šerdimi. Tai yra modifikuoto atpalaidavimo preparatas, kurio veiklioji medžiaga atpalaiduojama dviem – greito atpalaidavimo (GA) ir pailginto atpalaidavimo (PA) – fazėmis.

Methylphenidate Hexal (18, 36 ir 54 mg) skirtas dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimu (DTHS) sergančių 6–18 metų vaikų gydymui ir vartojamas kartą per parą iš ryto, pavalgius arba nevalgius. Todėl paraiška dėl Methylphenidate Hexal pateikta remiantis paraiškoje nurodyto preparato ir referencinio preparato biologinio lygiavertiškumo tyrimais.

Pateikta paraiška gauti vaistinio preparato Methylphenidate Hexal 18, 36 ir 54 mg tablečių rinkodaros leidimą pagal pakartotinai taikomą savitarpio pripažinimo procedūrą – tai vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi pateikta paraiška dėl generinio vaisto. Todėl paraiška dėl Methylphenidate Hexal pateikta remiantis paraiškoje nurodyto preparato ir referencinio preparato biologinio lygiavertiškumo tyrimais.

Pakartotinai taikytos savitarpio pripažinimo procedūros metu Vokietija ir Nyderlandai išreiškė nuomonę, kad pagal dalinę metriką (angl. *partial metrics*) (t. y. didžiausią koncentraciją (0-2 val. ($C_{\max(0-2h)}$) ir plotą po kreive ($AUC_{(0-2h)}$), $C_{\max(2-24h)}$ ir $AUC_{(2-24h)}$) biologinis paraiškoje nurodyto ir referencinio preparatų lygiavertiškumas vartojimo pavalgius sąlygomis (VPS) nebuvo įrodytas. Vaisto vartojimo pavalgius sąlygomis atliktas (VPS) tyrimas (angl. *fed study*) neatitiko standartinių priimtino kriterijų, susijusių su biologiniu lygiavertiškumu greito atpalaidavimo fazėje ($AUC_{(0-2h)}$ ir $C_{\max(0-2h)}$). Buvo laikomasi nuomonės, kad biologinį lygiavertiškumą VPS būtina vertinti pagal dalinę metriką, nes referencinį preparatą galima vartoti ir pavalgius. Todėl biologinis preparatų lygiavertiškumas VPS turėtų būti įrodytas dviejose absorbcijos fazėse (GA ir PA). Be to, laikytasi nuomonės, kad ekstrapoliuoti VPS tyrimo, atlikto su didžiausio stiprumo (54 mg) preparatu, duomenis mažesnio stiprumo preparatams negalima.

Pakartotinai taikyta savitarpio pripažinimo procedūra užbaigta 210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną, daugumai susijusių valstybių narių pritarus referencinės valstybės parengto vertinimo protokolo išvadoms; joms nepritarė tik Vokietija ir Nyderlandai, iškelę klausimą dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai. Taigi, buvo kreiptasi į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupę (CMD(h)). Kreipimosi į CMD(h) procedūros metu išspręsti pagrindinio Vokietijos ir Nyderlandų iškelto nerimą keliančio klausimo nepavyko, todėl šis klausimas buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Pagal klausimų ir atsakymų dokumentą, kuriame pateiktos nuomonės konkrečiais klausimais, dėl kurių buvo kreiptasi į farmakokinetikos ekspertų darbo grupę (angl. *Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party*; EMA/618604/2008 Rev. 7., 2013 m. vasario 13 d.), generinių dvifazių modifikuoto atpalaidavimo preparatų lygiavertiškumą referenciniam preparatui reikia įrodyti ir pagal absorbcijos mastą, ir pagal jos greitį (tai apima AUC ir C_{\max} kaip įprastinius biologinio lygiavertiškumo kriterijus) atskirai ir greito atpalaidavimo, ir pailginto atpalaidavimo fazėse:

- dėl pirmos fazės – lygiavertiškumo vertinimas turėtų būti pagrįstas nupjautu AUC nuo $t=0$ iki kirpinio laiko, kuris apibūdina preparato greito atpalaidavimo dalį, bei C_{\max} pirmojoje fazėje.
- dėl antros fazės – lygiavertiškumo vertinimas turėtų būti pagrįstas AUC nuo kirpinio laiko iki stebėjimo laikotarpio pabaigos, bei C_{\max} antrojoje fazėje.

Šios sąlygos iš esmės taikytinos atliekant VPS ir vaisto vartojimo nevalgius sąlygomis atliekamus (VNS) tyrimus. Jeigu manoma, kad VPS ir VNS tyrimų metu nebus nustatyta labai skirtingų farmakokinetinių charakteristikų, tuomet kirpinio laikas turėtų būti identiškas.

Pirmuosius farmakokinetinius tyrimus pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) atliko 2009–2010 m. ir pateikė per pirmą decentralizuotą procedūrą, kuri pradėta 2011 m. sausio mėn. Ši pakartotinai taikoma procedūra pradėta 2012 m. balandžio mėn., praėjus dviem mėnesiams nuo EMA klausimų ir atsakymų nuomonės dokumento (EMA/618604/2008 Rev. 4) dėl bifazių preparatų paskelbimo. Kadangi farmakokinetiniai tyrimai buvo atliekami 2009–2010 m., pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) neatsižvelgė į klausimų ir atsakymų nuomonės dokumentą.

Farmakokinetinių tyrimų duomenys

Siekdamas pagrįsti šią paraišką, pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) atliko tris vienos dozės VNS tyrimus su 18, 36 ir 54 mg tabletėmis bei vieną vienos dozės VPS tyrimą su 54 mg tabletėmis. Pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) prašo ekstrapoliuoti VPS tyrimo su 54 mg tabletėmis rezultatus mažesnio stiprumo preparatams.

Su bandomuoju ir referenciniu preparatais atlikti VPS ir VNS tyrimai patvirtino jų biologinį lygiavertiškumą visame dozės intervale ($AUC_{(0-24h)}$ ir $C_{max(0-24h)}$). Šių priemonių 90 % pasikliautinis intervalas (CI) pateko į 80–125 % priimtino intervalo. Šie tyrimai patvirtino bandomojo ir referencinio preparatų biologinį lygiavertiškumą pagal atliekant šiuos tyrimus (2009–2010 m.) galiojusiose gairėse (Gairės dėl biologinio lygiavertiškumo tyrimo (angl. *Guideline on the investigation of bioequivalence (2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1)*) ir Gairės dėl modifikuoto atpalaidavimo geriamųjų ir transderminių preparatų dozavimo formų (angl. *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) nustatytus reikalavimus dėl modifikuoto atpalaidavimo preparatų dozavimo formos.

Post hoc analizėje pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) dar pateikė su daline metrika susijusius rezultatus – AUC ir C_{max} greito ir pailginto atpalaidavimo fazėse 0–2 val. ir 2–24 val. intervaluose. Iš rezultatų matyti, kad šie tyrimai patvirtino nevalgius vartotų Methylphenidate Hexal (18, 36 ir 54 mg) ir referencinio preparato biologinį lygiavertiškumą greito ir pailginto atpalaidavimo fazėse. Tačiau VPS tyrimo metu nustatyti farmakokinetiniai parametrai greito atpalaidavimo fazėje ($C_{max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) neatitiko įprastinių kriterijų (80–125 %). VPS tyrimo metu nustatyti farmakokinetiniai parametrai greito atpalaidavimo fazėje buvo tokie: $C_{max(0-2h)} = 74,8-142,7$ ir $AUC_{(0-2h)} = 60,0-155,6$ (90 % CI).

Pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) teigė, kad tai visų pirma sietina su dideliu tiriamųjų tarpusavio kintamumu ($C_{max(0-2h)}$: 66,5%; $AUC_{(0-2h)}$: 110,1 %), nustatytu šioje ankstyvoje fazėje, kadangi taškiniai $C_{max(0-2h)}$ ir $AUC_{(0-2h)}$ įvertiniai siekia beveik 100 %, o tai reiškia, kad pasirinkus tinkamą imties dydį, biologinis lygiavertiškumas būtų įrodytas pagal abu šiuos parametrus.

Siekiant pagrįsti teiginį, kad VPS tyrimo metu nustatytas didelis rezultatų kintamumas sietinas su fiziologinėmis sąlygomis pavalgius riebaus maisto, o ne su bandomojo ir referencinio preparatų skirtumais, toliau aptariami literatūroje paskelbti duomenys ir atlikus VPS tyrimą gauti rezultatai.

Lee et al. (2003) tyrė nevalgius ir pavalgius riebių pusryčių vartotos Ritalin LA 40 mg kapsulės (metilfenidato hidroklorido kapsulės, kurią taip pat sudaro GA ir PA sudedamosios dalys) farmakokinetiką. Jie nustatė, kad pavalgius pradinės metilfenidato charakteristikos, jį vartojant skirtingiems tiriamiesiems, skyrėsi labiau, nei nevalgius.

Dėl VPS tyrimo (2009-18-PRT-2) rezultatų, nustatyta, kad priešingai nei VNS tyrimo atveju, keliems tiriamiesiems pasireiškė ne dvifazio atpalaidavimo, o tolydaus atpalaidavimo preparato charakteristikos be didžiausios koncentracijos susidarymo ankstyvame etape, kai po tam tikro skirtingos trukmės vėlavimo metilfenidato koncentracija pradėjo iš lėto didėti. Buvo nustatytos dviejų tipų

charakteristikos. Pirmasis tipas – tai dvifazio atpalaidavimo preparato charakteristikos („tikslinės“ referencinio preparato Concerta charakteristikos), kai ankstyvame etape kraujo plazmoje susidaro didžiausia koncentracija, kuri vėliau mažėja arba išlieka daugmaž tokioje pat plokštumoje. Antrasis – tai tolydaus atpalaidavimo preparato charakteristikos be didžiausios koncentracijos susidarymo ankstyvame etape, kai po tam tikro skirtingos trukmės vėlavimo metilfenidato koncentracija ima iš lėto didėti.

Pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) teigė, kad dvifazį metilfenidato modifikuoto atpalaidavimo preparatą vartojant po riebaus patiekalo, pasireiškia stiprus poveikis maisto šalinimo iš skrandžio ir slinkimo žarnynu laikui, todėl ankstyvoje absorbcijos fazėje gali pasireikšti skirtingų formų farmakokinetinės charakteristikos.

Nors greitai atpalaiduojama dozavimo formos dalis taip pat greitai tirpsta, tai vyksta chimuse. Taigi, ištirpęs vaistas „įkalinamas“ skrandyje esančiame riebiame maiste ir negali lengvai prasiskverbti pro skrandžio turinį. Todėl ištirpęs vaistas iš dozavimo formos greito atpalaidavimo dalies pasiekia žarnyną vėliau. Dėl šios priežasties greito atpalaidavimo dalies absorbcijos proceso laikas iš dalies sutampa su dvifazio preparato pailginto atpalaidavimo dalies absorbcijos laiku.

Tokiomis sąlygomis aiškiai atskirti greito atpalaidavimo ir pailginto atpalaidavimo dalis taip, kaip to reikalaujama klausimų ir atsakymų nuomonės dokumente, neįmanoma.

Be to, pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) pakartotinai įvertino VPS tyrimo duomenis, remdamasis šio tyrimo metu nustatytais įvairių tipų preparato charakteristikomis kraujo plazmoje. Tyrimo metu buvo vertinami tiriamieji, kurių kraujo plazmoje – ir bandomojo, ir referencinio preparatų atveju – pirminėje fazėje pasireiškė tipinės dvifazio, osmosu kontroliuojamo atpalaidavimo metilfenidato preparato charakteristikos ($n=8$); į tyrimą tiriamieji nebuvo įtraukiami, jeigu vartojant bent vieną iš gydymo priemonių, jų kraujo plazmoje pasireiškė tolydaus atpalaidavimo preparato charakteristikos.

Iš rezultatų matyti, kad nustačius tipines dvifazio atpalaidavimo charakteristikas ankstyvoje absorbcijos fazėje, tiriamųjų preparatų biologinis lygiavertiškumas įrodomas ir pagal AUC, ir pagal C_{max} pirminėje fazėje. Taip yra dar ir dėl to, kad į tyrimą įtraukus tik tuos tiriamuosius, kurių kraujo plazmoje pirminėje fazėje, suvalgius riebaus maisto, susidarė tam tikra kitokia didžiausia vaisto koncentracija, sumažėjo nuo tiriamųjų tarpusavio skirtumų priklausomas rezultatų kintamumas (AUC – 19 % vietoj 110 %, o C_{max} – 12 % vietoje 67 %).

CHMP laikosi nuomonės, kad pareiškėjas (rinkodaros leidimo turėtojas) pateikė pakankamai įrodymų, kurie patvirtina, jog VPS tyrimo metu (0–2 val.) nustatyti skirtumai susiję ne su bandomojo ir referencinių preparatų skirtumais, o su maisto sukeliama poveikiu, dėl kurio sulėtėja veikliosios medžiagos absorbcija iš preparato greito atpalaidavimo sluoksnio.

Farmaciniai duomenys

Methylphenidate Hexal preparatą sudaro išorinis sluoksnis, kuriame yra greito atpalaidavimo preparato dalis, gaubianti šerdį su pailginto (osmosu kontroliuojamo) atpalaidavimo medžiaga. Bandomojo preparato išoriniame sluoksnyje esančios pagalbinės medžiagos panašios į originalaus preparato ir jų kiekiai yra vienodi. Įvairiose 1–6,8 pH rūgštingumo terpėse bei VPS tyrimo sąlygas imituojančiame žarnyno skysčių modelyje (angl. *Fed state simulated intestinal fluid*, FeSSIF) ir VPS tyrimo sąlygas imituojančiame skrandžio sulčių modelyje (angl. *Fed state simulated gastric fluid*, FeSSGF) išorinis bandomojo ir referencinio preparatų sluoksnis tirpsta greitai ir panašiu greičiu.

Atlikus papildomus bandomojo ir referencinio preparatų be greito atpalaidavimo sluoksnio *in vitro* tirpumo charakteristikų tyrimus, nustatyta, kad preparatų pailginto atpalaidavimo dalis atpalaiduojama pavėluotai, o veiklioji medžiaga iš greito atpalaidavimo sluoksnio atpalaiduojama greitai ir

nepriklausomai nuo pailginto atpalaidavimo dalies. Iš visų *in vivo* ir *in vitro* tyrimų rezultatų matyti, kad pailginto atpalaidavimo fazė (kontroliuojama osmosu) nepriklauso nuo maisto vartojimo ypatumų. Pagal AUC ir C_{max} pailginto atpalaidavimo fazėje (2–24 val.) preparatų biologinis lygiavertiškumas VPS ir VNS buvo įrodytas.

Atsižvelgiant į pirmiau aptartus duomenis, laikomasi nuomonės, kad vertėtų atskirai įvertinti greito atpalaidavimo fazę ir kad nevalgius atliekami tyrimai yra jautresni, kai siekiama nustatyti bandomojo ir referencinio labai tirpus greito atpalaidavimo preparatų skirtumus siekiant pateikti jų biologinio lygiavertiškumo įrodymų.

Leidimas nepateikti VPS tyrimų su 18 ir 36 mg stiprumo preparatais

Biologinis lygiavertiškumas VPS buvo tiriamas tik su 54 mg stiprumo preparatu. Su didžiausio stiprumo 54 mg preparatu atlikto VPS tyrimo duomenys buvo ekstrapoliuoti mažesnio stiprumo (18 ir 34 mg) preparatams. Leidimas nepateikti VPS tyrimų su mažesnio stiprumo preparatais laikomas pagrįstu dėl šių priežasčių:

- visų stiprumų preparatų kokybinė sudėtis yra tokia pati;
- visų stiprumų preparatai gaminami to paties gamintojo ir pagal tą patį gamybos procesą;
- visų stiprumų preparatų tirpumo charakteristikos įvairiose 1–6,8 pH terpėse bei FeSSIF ir FeSSGF buvo panašios;
- visų stiprumų preparatuose metilfenidato kinetika yra tiesinė;
- visų stiprumų preparatų išorinio sluoksnio sudėtis yra proporcinga, o pusiau laidžios membranos kiekio visų paraiškoje nurodyto vaisto stiprumų preparatuose ir jų paviršiaus ploto santykis yra panašus. Šios proporcijos laikomos svarbiausiais elementais, nuo kurių priklauso kontroliuojamas vaisto atpalaidavimas iš tabletės šerdies.

Be to, gairių dėl modifikuoto atpalaidavimo dozavimo formų farmakokinetinio ir klinikinio vertinimo projekte (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) teigiama, kad dvifaziams modifikuoto atpalaidavimo preparatams taikomi teisės aktuose nustatyti kriterijai turėtų atitikti kriterijus, kurie taikomi pailginto atpalaidavimo fazei, su papildomais farmakokinetiniais parametrais (dalinais AUC and C_{max}). Laikomasi nuomonės, kad atsižvelgiant į pirmiau pateiktas leidimo nepateikti biologinio lygiavertiškumo tyrimų pateisinančias aplinkybes, pakanka įvykdyti reikalavimus vieno preparato atžvilgiu (gairių 6.1.1 punktas) ir atlikti vieną VPS tyrimą.

Be to, iš turimų duomenų matyti, kad ir bandomojo, ir referencinio preparatų pailginto atpalaidavimo dalies atpalaidavimo ypatumai mažai tepriklauso nuo maisto ir tai patvirtina panašūs tyrimų su 54 mg stiprumo preparatu rezultatai. Todėl manoma, kad VPS tyrimų su mažesnio stiprumo preparatais rezultatai būtų panašūs į VNS tyrimų su šių stiprumų preparatais. *In vitro* tirpumo tyrimų rezultatai taip pat patvirtina, kad maistas neveikia vaisto tirpumo, kadangi fiziologinio spektro rūgštingumo terpės ir FeSSGF ar FeSSIF neturi poveikio nė vieno stiprumo preparatų tirpumui.

Dėl preparato greito atpalaidavimo dalies, laikomasi nuomonės, kad leidimui nepateikti tyrimų keliami kriterijai dėl šios preparato dalies taip pat įvykdyti, nes šios dalies sudėtis yra proporcinga. Išorinis preparato sluoksnis ištirpsta ir labai tirpus metilfenidatas greitai atpalaiduojamas.

Remdamasis pirmiau aptarta informacija, CHMP pritarė pareiškėjo (rinkodaros vedimo turėtojo) pateiktiems argumentams ir sutiko, kad leidimas nepateikti biologinio lygiavertiškumo VPS tyrimų su mažesnio stiprumo (18 ir 36 mg) preparatais yra pagrįstas.

Pagrindas priimti palankią nuomonę

Kadangi

- komitetas apsvairstė pranešimą dėl kreipimosi, kurį, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi, paskatino pradėti Danija. Nyderlandai ir Vokietija laikėsi nuomonės, kad suteikus rinkodaros leidimą, visuomenės sveikatai gali iškilti rimtas pavojus;
- komitetas peržiūrėjo visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė siekdamas patvirtinti Methylphenidate Hexal 18, 36, ir 54 mg pailginto atpalaidavimo tablečių ir referencinio preparato biologinį lygiavertiškumą;
- komitetas laikosi nuomonės, kad biologinis lygiavertiškumas VNS greito atpalaidavimo ir pailginto atpalaidavimo fazėse bei biologinis lygiavertiškumas VPS pailginto atpalaidavimo fazėje buvo įrodytas;
- komitetas pripažino, kad VPS tyrimo metu įprastiniai biologiniam lygiavertiškumui greito atpalaidavimo fazėje keliami kriterijai nebuvo įvykdyti. Tačiau, komiteto nuomone, nustatytas nukrypimas atsirado dėl tiriamųjų tarpusavio skirtumų bei fiziologinių sąlygų suvalgius riebaus maisto ir nėra susijęs su Methylphenidate Hexal ir referencinių preparatų kokybės skirtumais.
- komitetas laikosi nuomonės, kad leidimas nepateikti VPS tyrimų su mažesnio stiprumo (18 ir 36 mg) preparatais yra pagrįstas;

CHMP rekomendavo suteikti Methylphenidate Hexal ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros leidimus; jų preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie, kokie buvo suderinti Koordinavimo grupės procedūros metu, kaip galutinės šių dokumentų versijos, kaip nurodyta III priede.