

Bijlage II

*Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het positieve advies,
opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau*

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Methylfenidaat Hexal en verwante namen (zie bijlage I)

Methylfenidaat Hexal bevat de werkzame stof methylfenidaathydrochloride en is een osmotisch gereguleerde filmomhulde tablet met verlengde afgifte met een dubbellaagse kern. Het middel is een bifasische formulering met gereguleerde afgifte: een onmiddellijkeafgiftefase (IR-fase) en een verlengde-afgiftefase (PR-fase).

Methylfenidaat Hexal (18 mg, 36 mg en 54 mg) is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD) bij kinderen tussen 6 en 18 jaar oud, en dient eenmaal daags 's ochtends met of zonder voedsel te worden ingenomen. De toepassing van Methylfenidaat Hexal is derhalve gebaseerd op bio-equivalentieonderzoeken waarin het middel waarvoor de aanvraag is ingediend, vergeleken werd met het referentiemiddel.

De aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Methylfenidaat Hexal, tabletten van 18 mg, 36 mg, 54 mg, die via de hernieuwde wederzijdse erkenningsprocedure is ingediend, is een generieke aanvraag overeenkomstig artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG. De toepassing van Methylfenidaat Hexal is derhalve gebaseerd op bio-equivalentieonderzoeken waarin het middel waarvoor de aanvraag is ingediend, vergeleken werd met het referentiemiddel.

Tijdens de hernieuwde wederzijdse erkenningsprocedure waren Duitsland en Nederland van oordeel dat bio-equivalentie in gevoede toestand tussen het middel waarvoor de aanvraag is ingediend en het referentiemiddel op basis van de partiële metriek (d.w.z. maximale concentratie (0-2h) ($C_{\max(0-2h)}$), de oppervlakte onder de curve (0-2h) ($AUC_{(0-2u)}$), $C_{\max(2-24u)}$, $AUC_{(2-24u)}$) niet was aangetoond. Het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek voldeed niet aan de standaardacceptatiecriteria voor bio-equivalentie voor de onmiddellijkeafgiftefase ($AUC_{(0-2u)}$ en $C_{\max(0-2u)}$). Het gebruik van partiële metriek in gevoede toestand werd noodzakelijk geacht aangezien het referentiemiddel ook met voedsel kan worden ingenomen. De bio-equivalentie in gevoede toestand voor de twee absorptiefasen (IR en PR) dient derhalve te worden aangetoond. Verder werd de extrapolatie van het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek met de hoogste sterkte 54 mg naar de lagere sterkten niet aanvaardbaar geacht.

De hernieuwde wederzijdse erkenningsprocedure werd afgesloten op dag 210, waarbij het merendeel van de betrokken lidstaten het eens was met de conclusies van het beoordelingsrapport van de rapporterende lidstaat, behalve Duitsland en Nederland, die wezen op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid. Er werd derhalve een verwijzing in gang gezet bij de CMD(h). De voornaamste bedenking van Duitsland en Nederland kon niet worden weggenomen tijdens de CMD(h)-verwijzing en de kwestie werd derhalve verwezen naar het CHMP.

Volgens het vraag-en-antwoorddocument inzake het standpunt over specifieke vragen aan de werkgroep farmacokinetiek (*Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party* - EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 februari 2013) voor een generieke bifasische formulering met gereguleerde afgifte, moet equivalentie aan het referentieproduct worden aangetoond voor zowel de omvang als de snelheid van de absorptie (op basis van AUC en C_{\max} voor conventionele bio-equivalentiecriteria), voor de onmiddellijke-afgiftefase en de verlengde-afgiftefase afzonderlijk:

- Voor de eerste fase moet de beoordeling van equivalentie gebaseerd zijn op de getrunceerde AUC vanaf $t=0$ tot het afkappunt waarmee de dosisfractie van onmiddellijke afgifte weergegeven wordt, en op C_{max} tijdens de eerste fase.
- Voor de tweede fase moet de beoordeling van equivalentie gebaseerd zijn op de AUC vanaf het afkappunt tot het eind van de observatieperiode, en op C_{max} tijdens de tweede fase.

Deze overwegingen zijn in principe valide voor in gevoede en nuchtere toestand uitgevoerde onderzoeken. Indien er geen significant verschil tussen het farmacokinetische profiel in nuchtere toestand en dat in gevoede toestand verwacht wordt, zou het afkappunt identiek moeten zijn.

De aanvrager/vergunninghouder heeft in 2009-2010 de eerste farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd en heeft deze ingediend in de eerste DCP die in januari 2011 in gang gezet was. De huidige hernieuwde procedure werd in april 2012, twee maanden na de publicatie van het vraag-en-antwoorddocument van het EMA inzake het standpunt over bifasische formuleringen (EMA/618604/2008 Rev. 4), in gang gezet. Omdat de farmacokinetische onderzoeken in 2009-2010 werden uitgevoerd, had de aanvrager/vergunninghouder het vraag-en-antwoorddocument niet in aanmerking genomen.

Farmacokinetische gegevens

Ter ondersteuning van de aanvraag voerde de aanvrager/vergunninghouder drie onderzoeken met enkelvoudige dosis in nuchtere toestand uit met de tabletten van 18, 36 en 54 mg en één onderzoek met enkelvoudige dosis in gevoede toestand met de tabletten van 54 mg. De aanvrager/vergunninghouder verzoekt extrapolatie van de resultaten van het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek met de tablet van 54 mg naar de lagere sterkten.

De onderzoeken in gevoede en nuchtere toestand wezen op bio-equivalentie tussen het onderzoeksgeneesmiddel en het referentiemiddel op basis van het hele doseringsinterval ($AUC_{(0-24u)}$ en $C_{max(0-24u)}$). Het 90% BI voor deze maatregelen viel binnen het acceptatie-interval van 80%-125%. De onderzoeken toonden aan dat het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel bio-equivalent waren volgens de in het richtsnoer vervatte vereisten voor een formulering met gereguleerde afgifte (*Guideline on the investigation of bioequivalence*, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1, en *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms*, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr*) die ten tijde van het onderzoek (2009–2010) van kracht waren.

In een post-hocanalyse overlegde de aanvrager/vergunninghouder bovendien resultaten voor de partiële metriek (AUC en C_{max}) voor de onmiddellijke-afgiftefase en de verlengde-afgiftefase binnen 0-2 uur en 2-24 uur. Uit de resultaten bleek dat voor de in nuchtere toestand uitgevoerde onderzoeken bio-equivalentie tussen Methyfenidaat Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) en het referentiemiddel was aangetoond voor de onmiddellijke- en verlengde-afgiftefase. De farmacokinetische parameters (PK-parameters) voor de onmiddellijke-afgiftefase ($C_{max(0-2u)}$, $AUC_{(0-2u)}$) voor het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek vielen echter niet binnen de conventionele criteria van 80%-125%. De PK-parameters voor het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek waren als volgt voor de onmiddellijke-afgiftefase: $C_{max(0-2u)} = 74,8-142,7$ en $AUC_{(0-2u)} = 60,0-155,6$ (90% BI).

De aanvrager/vergunninghouder stelde dat dit voornamelijk toe te schrijven is aan de hoge variabiliteit tussen proefpersonen (66,5% voor $C_{max(0-2u)}$, 110,1% voor $AUC_{(0-2u)}$) die in deze vroege fase werd waargenomen, aangezien de puntschatters $C_{max(0-2u)}$ en $AUC_{(0-2u)}$ dicht bij 100% liggen, wat erop wijst dat met een adequate steekproefomvang ook voor deze twee parameters bio-equivalentie had kunnen worden aangetoond.

Ter ondersteuning van de claim dat de hoge variabiliteit in het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek toe te schrijven is aan fysiologische omstandigheden na het nuttigen van een vetrijke

maaltijd en niet aan verschillen tussen de onderzoeksformulering en de referentieformulering, werd een discussie over gegevens uit de literatuur en de resultaten uit het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek overgelegd.

Lee *et al.* onderzochten in 2003 de farmacokinetiek van Ritalin LA capsules van 40 mg (methylfenidaathydrochloride dat ook een IR- en ER-component bevat) in nuchtere toestand en na het nuttigen van een vetrijk ontbijt. Zij namen waar dat initiële methylfenidaatprofielen in gevoede toestand meer variabiliteit tussen de proefpersonen vertoonden dan in nuchtere toestand.

Wat de resultaten van het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek (2009-18-PRT-2) betreft, bleek dat verschillende proefpersonen ten opzichte van het in nuchtere toestand uitgevoerde onderzoek geen bifasisch profiel hadden maar een continu profiel zonder vroeg maximum, waarbij methylfenidaatconcentraties na een onregelmatige vertragingstijd langzaam toenamen. Er werden twee soorten profielen waargenomen. Het eerste profiel was een bifasisch profiel ("doelprofiel" van het referentiemiddel Concerta) met een vroeg maximum gevolgd door een daling of bij benadering een plateau in de plasmaconcentraties. Het tweede profiel was een continu profiel zonder vroeg maximum, waarbij methylfenidaatconcentraties na een onregelmatige vertragingstijd langzaam toenamen.

De aanvrager/vergunninghouder stelde dat de toediening van een bifasische formulering van methylfenidaat met gereguleerde afgifte in combinatie met een vetrijke maaltijd van grote invloed is op het legen van de maag en de doorlooptijd en dat dit kan leiden tot verschillen in de farmacokinetische profielen in de vroege absorptiefase.

Hoewel het deel met onmiddellijke afgifte van de formulering ook snel oplost, vindt oplossing plaats midden in de chymus. Het opgeloste geneesmiddel wordt door de vetrijke maaltijd dus in de maag vastgehouden en komt niet eenvoudig vrij uit de maaginhoud. Het gevolg is dat het opgeloste geneesmiddel afkomstig van het deel met onmiddellijke afgifte de darmen met vertraging bereikt. Hierdoor lijkt het langdurige absorptieproces van het deel met onmiddellijke afgifte van de bifasische formulering samen te vallen met de absorptie van het deel met verlengde afgifte.

Een duidelijk afkappunt tussen het deel met onmiddellijke afgifte en dat met verlengde afgifte overeenkomstig het vraag-en-antwoorddocument is onder deze omstandigheden niet haalbaar.

De aanvrager/vergunninghouder overlegde verder een herbeoordeling van de gegevens van het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek op basis van de verschillende soorten plasmaprofielen die in dit onderzoek waargenomen werden. In het onderzoek werden de proefpersonen beoordeeld die tijdens de initiële fase voor zowel het onderzoeksmiddel als het referentiemiddel (n=8) het karakteristieke bifasische profiel van de osmotische afgifteformulering van methylfenidaat vertoonden, en werden proefpersonen die tijdens ten minste een van de behandelingen een continu profiel vertoonden, uitgesloten.

Uit de resultaten bleek dat bio-equivalentie tussen beide onderzoeksmiddelen voor zowel AUC als C_{max} tijdens de initiële fase bewezen is, doordat echte bifasische profielen voor de vroege absorptiefase werden vastgesteld. Dit is ook een gevolg van het feit dat de variabiliteit tussen proefpersonen afnam (19% in plaats van 110% voor AUC en 12% in plaats van 67% voor C_{max}) wanneer alleen de proefpersonen die een duidelijke piek vertoonden in de initiële fase na het nuttigen van een vetrijke maaltijd, in aanmerking genomen werden.

Het CHMP is van oordeel dat de aanvrager/vergunninghouder in voldoende mate heeft aangetoond dat de variabiliteit die werd waargenomen in het in nuchtere toestand uitgevoerde onderzoek (0-2 uur) niet in verband staat met verschillen tussen het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel maar met een door voedsel geïnduceerd effect, als gevolg waarvan de absorptie van de werkzame stof uit de laag met onmiddellijke afgifte vertraagd wordt.

Farmaceutische gegevens

De formulering van Methylfenidaat Hexal bestaat uit een omhulling die het deel met onmiddellijke afgifte bevat en een kern met verlengde afgifte (osmotisch gereguleerd). Ten opzichte van het oorspronkelijke geneesmiddel bevat het onderzoeksmiddel vergelijkbare hulpstoffen in dezelfde hoeveelheden in de tabletomhulling. De oplostijd van de omhulling is kort en vergelijkbaar met die van het referentiemiddel in diverse media in het pH-bereik van 1 tot 6,8 alsook in FeSSIF (*fed state simulated intestinal fluid*) en FeSSGF (*fed state simulated gastric fluid*).

De aanvullende in-vitro-oplosbaarheidsprofielen van het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel zonder de omhulling met onmiddellijke afgifte wijzen op een vertragingstijd voor het deel met verlengde afgifte en tonen aan dat de werkzame stof in de laag met onmiddellijke afgifte snel en onafhankelijk van het deel met verlengde afgifte wordt afgegeven. Alle in-vivo- en in-vitroresultaten wijzen erop dat voedselinname niet van invloed is op de verlengde-afgiftefase (osmotisch gereguleerd). Bio-equivalentie is aangetoond voor de verlengde-afgiftefase (2-24u) voor AUC en C_{max} in gevoede en nuchtere toestand.

Op basis van de bovenstaande discussie wordt het redelijk geacht de onmiddellijke-afgiftefase afzonderlijk te bekijken; ook wordt toediening in nuchtere toestand meer van belang geacht voor het vaststellen van verschillen tussen een onderzoeksmiddel en referentiemiddel met een zeer goed oplosbare formulering met onmiddellijke afgifte met als doel bio-equivalentie aan te tonen.

Vrijstelling van de in gevoede toestand uitgevoerde onderzoeken voor de sterkten 18 mg en 36 mg

De bio-equivalentie in gevoede toestand is alleen onderzocht voor de sterkte 54 mg. Het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek met de hoogste sterkte 54 mg werd geëxtrapoleerd naar de lagere sterkten (18 en 36 mg). De vrijstelling van de in gevoede toestand uitgevoerde onderzoeken voor de lagere sterkten wordt om de volgende redenen gerechtvaardigd geacht:

- Alle sterkten hebben dezelfde kwalitatieve samenstelling.
- Alle sterkten worden geproduceerd door dezelfde fabrikant en op basis van hetzelfde proces.
- Alle sterkten hebben vergelijkbare oplosbaarheidsprofielen in diverse media in het pH-bereik van 1 tot 6,8, in FeSSIF en FeSSGF.
- Methylfenidaat vertoont lineaire kinetiek voor alle sterkten.
- De tabletomhulling heeft een evenredige samenstelling voor alle sterkten en de verhouding tussen de hoeveelheid semipermeabel membraan en het oppervlak zijn vergelijkbaar voor alle sterkten van het middel waarvoor de aanvraag is ingediend; deze verhoudingen worden van groot belang geacht voor de gereguleerde afgifte van het middel vanuit de tabletomhulling.

Bovendien wordt in het ontwerprichtsnoer voor farmacokinetische en klinische beoordeling van formuleringen met gereguleerde afgifte (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) gesteld dat de wettelijke criteria voor bifasische middelen met gereguleerde afgifte dienen te worden afgestemd op de criteria die gelden voor de verlengde-afgiftefase met aanvullende farmacokinetische parameters (partiële AUC en C_{max}). De benadering waarbij de eisen voor een formulering van één eenheid (6.1.1 van het richtsnoer) worden toegepast en één onderzoek in gevoede toestand wordt uitgevoerd, wordt voldoende geacht, met de bovenstaande rechtvaardiging voor een vrijstelling.

Bovendien blijkt dat voedsel niet significant van invloed is op het deel met verlengde afgifte van de formulering, wat bevestigd wordt door vergelijkbare resultaten van de respectievelijk in nuchtere en gevoede toestand uitgevoerde onderzoeken met de sterkte 54 mg, zowel van het onderzoeksmiddel als van het referentiemiddel. Het is derhalve aannemelijk dat in gevoede toestand uitgevoerde onderzoeken met de lagere sterkten resultaten zullen opleveren die vergelijkbaar zijn met die van de

in nuchtere toestand uitgevoerde onderzoeken voor deze sterkten. De in-vitro-oplosbaarheidsresultaten bevestigen ook dat er geen voedingseffect optreedt, aangezien de oplosbaarheid niet wordt beïnvloed door een andere pH-waarde binnen het fysiologische bereik of door FeSSGF- of FeSSIF-oplosmedia toe te passen voor deze sterkten.

Wat het deel met onmiddellijke afgifte van de formulering betreft, wordt aan de vrijstellingscriteria voor dit deel geacht te zijn voldaan aangezien evenredige samenstellingen voor dit deel van de formulering worden gebruikt. De omhulling van de formulering wordt opgelost en het zeer goed oplosbare methylfenidaat wordt onmiddellijk afgegeven.

Op basis van de bovenstaande discussie aanvaardde het CHMP de door de aanvrager/vergunninghouder aangevoerde argumenten en was het CHMP het ermee eens dat de vrijstelling van de in gevoede toestand uitgevoerde onderzoeken voor de lagere sterkten (18 mg en 36 mg) gerechtvaardigd is.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door Denemarken in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen; Nederland en Duitsland van oordeel waren dat het verlenen van de handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- het CHMP alle door de aanvrager overgelegde gegevens heeft beoordeeld om de bio-equivalentie tussen Methylfenidaat Hexal, tabletten van 18 mg, 36 mg, 54 mg met verlengde afgifte, en het referentiemiddel te ondersteunen;
- het CHMP van oordeel is dat bio-equivalentie was aangetoond voor de onmiddellijke- en verlengde-afgiftefase in nuchtere toestand en voor de verlengde-afgiftefase in gevoede toestand;
- het CHMP erkent dat niet aan de conventionele criteria voor bio-equivalentie werd voldaan voor de onmiddellijke-afgiftefase in het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek; het CHMP echter van oordeel is dat de waargenomen afwijking wordt toegeschreven aan de variabiliteit tussen proefpersonen en aan de fysiologische omstandigheden na het nuttigen van een vetrijke maaltijd en dat dit niet betekent dat er sprake is van een verschil in kwaliteit tussen Methylfenidaat Hexal en de referentieformuleringen;
- het CHMP van oordeel is dat de vrijstelling van de in gevoede toestand uitgevoerde onderzoeken voor de lagere sterkten (18 mg en 36 mg) gerechtvaardigd is;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III voor Methylfenidaat Hexal en verwante namen (zie bijlage I).