

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Methylphenidate Hexal i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Produkt Methylphenidate Hexal zawierający substancję czynną chlorowodorek metylofenidatu to powlekana tabletką o przedłużonym uwalnianiu kontrolowanym osmotycznie z dwuwarstwowym rdzeniem. Produkt ten jest preparatem dwufazowym o zmodyfikowanym uwalnianiu, składającym się z fazy o natychmiastowym uwalnianiu (IR) i fazy o przedłużonym uwalnianiu (PR).

Produkt Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg i 54 mg) jest wskazany do stosowania w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat i powinien być przyjmowany raz na dobę rano niezależnie od posiłku. W związku z tym wniosek dotyczący produktu Methylphenidate Hexal jest oparty na badaniach biorównoważności pomiędzy produktem, którego dotyczy wniosek, a produktem referencyjnym.

Powtórny wniosek o dopuszczenie do obrotu w procedurze wzajemnego uznania przedstawiony w odniesieniu do produktu leczniczego Methylphenidate Hexal w tabletkach 18 mg, 36 mg i 54 mg oparto na wniosku dotyczącym leku odtwórczego zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE. W związku z tym wniosek dotyczący produktu Methylphenidate Hexal jest oparty na badaniach biorównoważności pomiędzy produktem, którego dotyczy wniosek, a produktem referencyjnym.

Podczas powtórnej procedury wzajemnego uznania Niemcy i Holandia wyraziły opinię, iż w przypadku jednoczesnego przyjmowania posiłku nie wykazano biorównoważności między produktem, którego dotyczy wniosek, a produktem referencyjnym za pomocą miar cząstkowych (tj. stężenia maksymalnego (0–2 h) ($C_{\max(0-2\text{ h})}$), pola pod krzywą_(0-2 h) ($AUC_{(0-2\text{ h})}$), $C_{\max(2-24\text{ h})}$, $AUC_{(2-24\text{ h})}$). Badanie z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku nie spełniło standardowych kryteriów dopuszczalności dla badań biorównoważności w odniesieniu do fazy o natychmiastowym uwalnianiu ($AUC_{(0-2\text{ h})}$ i $C_{\max(0-2\text{ h})}$). Uznano, że zastosowanie miar cząstkowych w przypadku jednoczesnego przyjmowania posiłku jest konieczne, gdyż produkt referencyjny również może być przyjmowany z jedzeniem. W związku z tym biorównoważność przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku należy wykazać w odniesieniu do obu faz wchłaniania (IR oraz PR). Ponadto ekstrapolacja wyników badania z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku przy użyciu najwyższej mocy dawki 54 mg na dawki niższe nie została uznana za dopuszczalną.

Powtórny procedurę wzajemnego uznania zakończono w 210. dniu, przy czym większość zainteresowanych państw członkowskich zgodziła się z wnioskami sprawozdania oceniającego przygotowanego przez referencyjne państwo członkowskie, z wyjątkiem Niemiec i Holandii, które zgłosiły potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego (ang. potential serious risk to public health, PSRPH). W związku z tym wszczęto procedurę arbitrażową prowadzoną przez CMD(h). W trakcie tej procedury arbitrażowej nie udało się oddalić głównych zastrzeżeń Niemiec i Holandii, w związku z czym sprawę poddano arbitrażowi CHMP.

Zgodnie z dokumentem Pytania i odpowiedzi: stanowiska dotyczące określonych pytań skierowanych do grupy roboczej ds. farmakokinetyki (Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party, EMA/618604/2008 Rev. 7. z dnia 13 lutego 2013 r.) w odniesieniu do odtwórczego preparatu dwufazowego o zmodyfikowanym uwalnianiu równoważność względem produktu referencyjnego należy wykazać zarówno w odniesieniu do stopnia, jak i szybkości wchłaniania (co odpowiada parametrom AUC i C_{\max} w przypadku standardowych kryteriów biorównoważności), osobno dla fazy o natychmiastowym uwalnianiu i fazy o przedłużonym uwalnianiu:

- w przypadku pierwszej fazy ocena równoważności powinna być oparta na wartości wycinka AUC od $t=0$ do punktu czasowego odcięcia odpowiadającego frakcji dawki o natychmiastowym uwalnianiu, a także na wartości C_{\max} zaobserwowanej w trakcie pierwszej fazy;
- w przypadku drugiej fazy ocena równoważności powinna być oparta na wartości fragmentu AUC od punktu czasowego odcięcia do końca okresu obserwacji, a także na wartości C_{\max} zaobserwowanej w trakcie drugiej fazy.

Zasadniczo rozważania te mają zastosowanie do badań prowadzonych z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku oraz na czczo. Jeżeli nie oczekuje się znacząco odmiennego profilu farmakokinetycznego między wynikami uzyskanymi na czczo a wynikami uzyskanymi przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku, punkt czasowy odcięcia powinien być identyczny.

Pierwsze badania farmakokinetyczne zostały przeprowadzone przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny w latach 2009–2010 i przedłożone w ramach pierwszej procedury DCP w styczniu 2011 r. Bieżącą powtórzną procedurę wszczęto w kwietniu 2012 r., dwa miesiące po opublikowaniu dokumentu zawierającego pytania i odpowiedzi (EMA/618604/2008 Rev. 4) dotyczące stanowiska EMA w kwestii preparatów dwufazowych. Ponieważ badania farmakokinetyczne zostały przeprowadzone w latach 2009–2010, dokument zawierający pytania i odpowiedzi dotyczące stanowiska EMA nie został wzięty pod uwagę przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny.

Dane farmakokinetyczne

W celu uzasadnienia wniosku wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przeprowadził trzy badania z użyciem pojedynczej dawki produktu w postaci tabletki 18, 36 i 54 mg podawanej na czczo oraz jedno badanie obejmujące podawanie pojedynczej dawki w postaci tabletki 54 mg z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny zaproponował ekstrapolację wyników z badania z użyciem tabletek 54 mg przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku na niższe moce dawki.

W badaniach z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku i na czczo wykazano biorównoważność między produktem badanym a produktem referencyjnym w przypadku całego odstępu między dawkami ($AUC_{(0-24\text{ h})}$ i $C_{\max(0-24\text{ h})}$). Przedział ufności wynoszący 90% dla tych wartości mieścił się w dopuszczalnym zakresie 80%–125%. W badaniach wykazano biorównoważność między produktem badanym a referencyjnym zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postaci leków o zmodyfikowanym uwalnianiu (*Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 i Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms, 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr**) obowiązującymi w okresie, w którym przeprowadzono badania (2009–2010).

W ramach analizy post-hoc wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki dotyczące miar cząstkowych (AUC i C_{\max}) w odniesieniu do fazy o natychmiastowym uwalnianiu oraz fazy o przedłużonym uwalnianiu w przedziałach czasowych 0–2 godzin i 2–24 godzin. Na podstawie wyników stwierdzono, że w badaniu przeprowadzonym na czczo wykazano biorównoważność między produktem Methylphenidate Hexal (18 mg, 36 mg, 54 mg) a produktem referencyjnym w odniesieniu do fazy o natychmiastowym uwalnianiu oraz fazy o przedłużonym uwalnianiu. Jednak w przypadku fazy o natychmiastowym uwalnianiu parametry farmakokinetyczne (PK) ($C_{\max(0-2\text{ h})}$, $AUC_{(0-2\text{ h})}$) w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku nie mieściły się w standardowym kryterium 80%–125%. Parametry PK w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku w odniesieniu do fazy o natychmiastowym uwalnianiu były następujące: $C_{\max(0-2\text{ h})} = 74,8\text{--}142,7$ oraz $AUC_{(0-2\text{ h})} = 60,0\text{--}155,6$ (przedział ufności 90%).

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny stwierdził, że wynika to przede wszystkim z wysokiej zmienności wewnątrzsobniczej (66,5% dla $C_{\max(0-2\text{ h})}$, 110,1% dla $AUC_{(0-2\text{ h})}$) obserwowanej w tej wczesnej fazie, ponieważ estymatory punktowe $C_{\max(0-2\text{ h})}$ i $AUC_{(0-2\text{ h})}$ mają wartości bardzo zbliżone

do 100%, co sugeruje, że przy odpowiedniej wielkości próby możliwe byłoby wykazanie biorównoważności także w odniesieniu do tych dwóch parametrów.

W celu uzasadnienia twierdzenia, że wysoka zmienność obserwowana w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku wynika z warunków fizjologicznych po spożyciu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu, a nie z różnic pomiędzy preparatem badanym a referencyjnym, przedłożono omówienie danych z piśmiennictwa oraz wyniki uzyskane w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku.

Lee i wsp. (2003) zbadali farmakokinetykę leku Ritalin LA w kapsułkach 40 mg (chlorowoderek metylofenidatu, również składający się z części o natychmiastowym uwalnianiu i części o przedłużonym uwalnianiu) przyjmowanego na czczo i po spożyciu śniadania o wysokiej zawartości tłuszczu. Zaobserwowali oni, że początkowe profile metylofenidatu były bardziej zróżnicowane u poszczególnych osób badanych po przyjęciu posiłku niż na czczo.

W odniesieniu do wyników uzyskanych w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku (2009-18-PRT-2) wykazano, że w porównaniu z badaniem na czczo u kilku osób badanych nie wystąpił profil dwufazowy, ale profil ciągły bez wczesnego maksimum, przy czym stężenia metylofenidatu powoli zwiększały się po pewnym okresie o zmiennej długości. Zaobserwowano dwa typy profili. Pierwszym z nich był profil dwufazowy („profil docelowy” produktu referencyjnego Concerta) z wczesnym maksimum, po którym następuje spadek lub okres względnej stabilizacji stężenia w osoczu. Drugi profil charakteryzował się ciągłością bez wczesnego maksimum, przy czym stężenia metylofenidatu powoli zwiększały się po pewnym okresie o zmiennej długości.

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny stwierdził, że podanie dwufazowego preparatu metylofenidatu o zmodyfikowanym uwalnianiu wraz z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu ma poważny wpływ na opróżnianie żołądka i czas przejścia pokarmu przez przewód pokarmowy, w związku z czym może prowadzić do powstawania profili farmakokinetycznych o różnych kształtach we wczesnej fazie wchłaniania.

Choć część dawki o natychmiastowym uwalnianiu także ulega szybkiemu rozpuszczeniu, ma to miejsce w treści pokarmowej. Stąd rozpuszczony lek jest uwięziony przez wysokotłuszczowy pokarm w żołądku i nie może łatwo ominąć treści żołądka. W rezultacie rozpuszczony lek z części dawki o natychmiastowym uwalnianiu dociera do jelita z opóźnieniem. Wydaje się, że skutkuje to przedłużonym procesem wchłaniania frakcji o natychmiastowym uwalnianiu, który nakłada się na wchłanianie frakcji o przedłużonym uwalnianiu z preparatu dwufazowego.

W takich warunkach wyraźne oddzielenie frakcji o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu wymagane w dokumencie zawierającym pytania i odpowiedzi dotyczące stanowiska EMA jest niemożliwe.

Następnie wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedstawił ponowną ocenę danych z badania z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku opartą na innych typach profili stężenia w osoczu zaobserwowanych w tym badaniu. W badaniu oceniano osoby, u których zaobserwowano charakterystyczny dwufazowy profil uwalniania metylofenidatu z preparatu o uwalnianiu osmotycznym w trakcie fazy początkowej, zarówno w przypadku produktu badanego, jak i referencyjnego (n=8), a wykluczano osoby, u których zaobserwowano profil ciągły w przypadku co najmniej jednego z produktów.

Wyniki badania wykazały, że dzięki zidentyfikowaniu prawidłowych profili dwufazowych we wczesnej fazie wchłaniania potwierdzono biorównoważność obu badanych produktów, zarówno w przypadku parametru AUC, jak i C_{max} w fazie początkowej. Wynika to także ze zmniejszenia zmienności wewnątrzosobniczej (19% zamiast 110% w przypadku AUC oraz 12% zamiast 67% w przypadku C_{max}) poprzez wzięcie pod uwagę tylko tych osób badanych, u których występowało wyraźne maksimum w fazie początkowej po spożyciu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu.

CHMP wyraził opinię, że wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny przedłożył wystarczające dowody na udowodnienie, iż zmienność zaobserwowana w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku (0–2 godziny) nie ma związku z różnicami między produktem badanym a referencyjnym, ale jest związana z wpływem jedzenia, które opóźnia wchłanianie substancji czynnej z warstwy o natychmiastowym uwalnianiu.

Dane farmaceutyczne

Preparat Methylphenidate Hexal składa się z powłoki zewnętrznej zawierającej część leku o natychmiastowym uwalnianiu, otaczającej rdzeń o przedłużonym uwalnianiu (kontrolowanym osmotycznie). W porównaniu z innowacyjnym produktem leczniczym badany produkt w zewnętrznej powłoce zawiera podobne substancje pomocnicze, występujące w tej samej ilości. Powłoka zewnętrzna badanego produktu rozpuszcza się szybko, w podobnym czasie jak w powłoce produktu referencyjnego, w różnych mediach o zakresie pH od 1 do 6,8, a także w płynach FeSSIF (symulowany płyn jelitowy dla stanu po posiłku) i FESSGF (symulowany płyn żołądkowy dla stanu po posiłku).

Dodatkowe profile rozpuszczania otrzymane in vitro w przypadku produktu badanego i referencyjnego bez powłoki o natychmiastowym uwalnianiu wskazują, że przedłużone uwalnianie występuje z pewnym opóźnieniem oraz że substancja czynna w powłoce o natychmiastowym uwalnianiu jest uwalniana szybko i niezależnie od części o przedłużonym uwalnianiu. Wszystkie wyniki z badań in vivo i in vitro wskazują, że przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na fazę o przedłużonym uwalnianiu (kontrolowanym osmotycznie). Wykazano biorównoważność produktów w przypadku fazy o przedłużonym uwalnianiu (2–24 godziny) w odniesieniu do parametrów AUC i C_{max} po spożyciu posiłku oraz na czczo.

Na podstawie powyższego omówienia uznano, że fazę o natychmiastowym uwalnianiu należy rozpatrywać osobno, a warunki na czczo uznano za bardziej czułe w wykrywaniu różnic między produktem badanym a referencyjnym, w przypadku preparatów o wysokiej rozpuszczalności i natychmiastowym uwalnianiu, w celu przedstawienia dowodów na ich biorównoważność.

Odstąpienie od badań z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku w przypadku mocy dawki 18 mg i 36 mg

Biorównoważność przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku była badana tylko w przypadku mocy dawki 54 mg. Wyniki badania z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku przy użyciu najwyższej mocy dawki 54 mg zostały ekstrapolowane na dawki niższe (18 i 36 mg). Odstąpienie od badań z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku w przypadku niższych mocy dawki uznaje się za uzasadnione z poniższych powodów:

- wszystkie moce dawki mają taki sam skład jakościowy;
- wszystkie moce dawki są wytwarzane przez tego samego producenta i w tym samym procesie;
- wszystkie moce dawki wykazują porównywalne profile rozpuszczania w różnych mediach w zakresie pH od 1 do 6,8 oraz w płynach FeSSIF i FESSGF;
- metylofenidat wykazuje liniową kinetykę we wszystkich mocach dawki;
- zewnętrzna powłoka leku ma proporcjonalnie taki sam skład we wszystkich mocach dawki, a stosunek zawartości błony półprzepuszczalnej do pola powierzchni jest porównywalny we wszystkich mocach dawki produktu, którego dotyczy wniosek. Proporcję tę uznaje się za kluczowy element odpowiedzialny za kontrolowane uwalnianie leku z rdzenia tabletki.

Ponadto w projekcie wytycznych dotyczących farmakokinetycznej i klinicznej oceny postaci leków o zmodyfikowanym uwalnianiu (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) stwierdza się, że kryteria nadzoru

zastosowane do dwufazowych produktów o zmodyfikowanym uwalnianiu powinny być zgodne z kryteriami stosowanymi w przypadku fazy o przedłużonym uwalnianiu i uzupełnione dodatkowymi parametrami farmakokinetycznymi (częstkowym AUC i C_{max}). Zastosowanie wymogów dotyczących preparatów jednodawkowych (punkt 6.1.1 wytycznych) i przeprowadzenie jednego badania z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku uznaje się za właściwe, a uzasadnienie tego odstępiania podano powyżej.

Ponadto wydaje się, że jedzenie nie ma znaczącego wpływu na część preparatu o przedłużonym uwalnianiu, co potwierdziły podobne wyniki uzyskane w badaniach z użyciem mocy dawki 54 mg na czczo i z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku odpowiednio w przypadku produktu badanego i referencyjnego. W związku z tym oczekuje się, że podobne wyniki zostałyby uzyskane w badaniach z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku w przypadku niższej mocy dawki, tak jak w badaniach na czczo przeprowadzonych z użyciem tych dawek. Wyniki badań rozpuszczalności *in vitro* również potwierdzają, że jedzenie nie ma wpływu na ten parametr, ponieważ ani różne wartości pH w zakresie fizjologicznym, ani zastosowanie płynu FeSSGF lub FeSSIF jako rozpuszczalnika, nie mają wpływu na rozpuszczalność w przypadku którejkolwiek z mocy dawki.

W odniesieniu do części preparatu o natychmiastowym uwalnianiu uznaje się, że kryteria odstępiania w tym zakresie również zostały spełnione, ponieważ w tej części preparatu zastosowano proporcjonalny skład. Zewnętrzna warstwa preparatu ulega rozpuszczeniu i wysoce rozpuszczalny metylofenidat jest natychmiast uwalniany.

Na podstawie powyższego omówienia CHMP przyjął argumenty przedstawione przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny i uznał, że odstępianie od badań z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku w przypadku niższych mocy dawki (18 mg i 36 mg) jest uzasadnione.

Podstawy wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Danię na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE; Holandia i Niemcy uznały, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu wykazania biorównoważności między produktem Methylphenidate Hexal w tabletkach 18 mg, 36 mg i 54 mg o przedłużonym uwalnianiu a produktem referencyjnym;
- Komitet jest zdania, że biorównoważność wykazano na czczo, w przypadku fazy o natychmiastowym i przedłużonym uwalnianiu, oraz przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłku, w przypadku fazy o przedłużonym uwalnianiu;
- Komitet uznał, że w przypadku fazy o natychmiastowym uwalnianiu w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku standardowe kryteria biorównoważności nie zostały spełnione. Jednak Komitet jest zdania, że zaobserwowane odchylenie wynika ze zmienności wewnątrzsobniczej oraz warunków fizjologicznych po spożyciu posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu i nie przekłada się na różnice jakościowe między preparatem Methylphenidate Hexal a preparatami referencyjnymi;
- Komitet jest zdania, że odstąpienie od badań z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku w przypadku niższych mocy dawki (18 mg i 36 mg) jest uzasadnione;

CHMP zarekomendował przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w Aneksie III dla produktu Methylphenidate Hexal i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).