

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das befürwortende Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Methylphenidat Sandoz und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Methylphenidat Sandoz ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Methylphenidat-Hydrochlorid enthält und als Filmtablette mit zweischichtigem Kern und osmotisch kontrollierter, verlängerter Wirkstofffreisetzung (Retardpräparat) erhältlich ist. Es handelt sich um eine Formulierung mit biphasisch-modifizierter Freisetzung mit einer sofortigen Freisetzungsphase (*immediate release*, IR) und einer verzögerten Freisetzungsphase (*prolonged release*, PR).

Methylphenidat Sandoz (18 mg, 36 mg und 54 mg) ist angezeigt zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) bei Kindern im Alter von 6 bis 18 Jahren. Es wird einmal täglich morgens mit oder ohne Nahrung eingenommen. Der Zulassungsantrag für Methylphenidat Sandoz stützt sich daher auf Studien zur Bioäquivalenz zwischen dem beantragten und dem Referenzarzneimittel.

Der Antrag auf Zulassung über das wiederholte Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (*repeat-use MRP*), der für das Arzneimittel Methylphenidat Sandoz 18 mg, 36 mg und 54 mg Tabletten vorgelegt wurde, ist ein Generikum-Antrag gemäß Artikel 10.1 der Richtlinie 2001/83/EG. Der Zulassungsantrag für Methylphenidat Sandoz stützt sich daher auf Studien zur Bioäquivalenz zwischen dem beantragten und dem Referenzarzneimittel.

Während des wiederholten Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung vertraten Deutschland und die Niederlande die Auffassung, dass die Bioäquivalenz zwischen dem beantragten und dem Referenzarzneimittel mithilfe partieller Metrik (d. h. Maximalkonzentration_(0-2 h) [$C_{\max(0-2 h)}$], Fläche unter der Kurve_(0-2 h) [$AUC_{(0-2 h)}$], $C_{\max(2-24 h)}$, $AUC_{(2-24 h)}$) im nicht-nüchternen Zustand nicht nachgewiesen worden war. In der Untersuchung zum nicht-nüchternen Zustand wurden die Standardakzeptanzkriterien für die Bioäquivalenz in der Sofortfreisetzungsphase ($AUC_{(0-2 h)}$ und $C_{\max(0-2 h)}$) nicht erfüllt. Untersuchungen unter Anwendung partieller Metrik auf den nicht-nüchternen Zustand wurden als notwendig erachtet, da das Referenzarzneimittel auch mit Nahrung eingenommen werden kann. Daher sollte für die beiden Resorptionsphasen (IR und PR) die Bioäquivalenz im nicht-nüchternen Zustand nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde die Extrapolation der Untersuchung zum nicht-nüchternen Zustand von der höchsten Stärke, 54 mg, auf die niedrigeren Stärken als nicht zulässig angesehen.

Das wiederholte Verfahren der gegenseitigen Anerkennung wurde am Tag 210 abgeschlossen, wobei die meisten der betroffenen Mitgliedstaaten den Schlussfolgerungen im Beurteilungsbericht des Referenzmitgliedstaates zustimmten, mit Ausnahme von Deutschland und den Niederlanden, die Bedenken hinsichtlich einer potenziellen schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit erhoben. Daher wurde eine Befassung durch die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel [CMD(h)] eingeleitet. Die von Deutschland und den Niederlanden erhobenen wesentlichen Bedenken konnten während der Befassung durch die CMD(h) nicht zerstreut werden, weshalb die Angelegenheit an den CHMP verwiesen wurde.

Gemäß dem Positionspapier *Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13 February 2013)* [Fragen und Antworten: Positionen zu bestimmten Fragen, die der Arbeitsgruppe für Pharmakokinetik vorgelegt wurden (EMA/618604/2008 Rev. 7. 13. Februar 2013)] für ein Generikum mit biphasisch-modifizierter Wirkstofffreisetzung muss die Äquivalenz mit dem Referenzarzneimittel sowohl für das Ausmaß als auch die Rate der Resorption (im Rahmen gängiger Bioäquivalenzkriterien durch AUC und C_{\max}

widergespiegelt) separat für die sofortige als auch für die verzögerte Freisetzungsphase gezeigt werden:

- Für die erste Phase sollte sich die Beurteilung der Bioäquivalenz auf die AUC-Teilfläche ("truncated AUC") von $t = 0$ bis zur Cutoff-Zeit stützen, die die sofort freigesetzte Dosisfraktion angibt, sowie auf die C_{\max} während der ersten Phase.
- Für die zweite Phase sollte sich die Beurteilung der Bioäquivalenz auf die AUC von der Cutoff-Zeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraums stützen sowie auf die C_{\max} während der zweiten Phase.

Diese Überlegungen gelten prinzipiell für Untersuchungen im nicht-nüchternen und im nüchternen Zustand. Wenn zwischen dem pharmakokinetischen Profil im nüchternen und dem im nicht-nüchternen Zustand kein größerer Unterschied besteht, sollte der Cutoff-Zeitpunkt identisch sein.

Die ersten pharmakokinetischen Untersuchungen wurden vom Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von 2009 bis 2010 durchgeführt und im Januar 2011 für das erste dezentralisierte Verfahren eingereicht. Das aktuelle wiederholte Verfahren der gegenseitigen Anerkennung wurde im April 2012 eingeleitet, zwei Monate nachdem das Positionspapier der EMA mit Fragen und Antworten zu biphasischen Formulierungen (EMA/618604/2008 Rev. 4) veröffentlicht worden war. Da die pharmakokinetischen Untersuchungen von 2009 bis 2010 erfolgten, wurde das genannte Positionspapier vom Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht berücksichtigt.

Pharmakokinetische Daten

Zur Stützung des Antrags führte der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen drei Studien mit einmaliger Einnahme der 18, 36 und 54 mg Tabletten im nüchternen Zustand durch sowie eine Studie mit einmaliger Einnahme der 54 mg Tabletten im nicht-nüchternen Zustand. Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlägt eine Extrapolation der in der Studie im nicht-nüchternen Zustand erhaltenen Ergebnisse für die 54 mg Tablette auf die niedrigeren Stärken vor.

Die Untersuchungen zum nicht-nüchternen und zum nüchternen Zustand belegten die Bioäquivalenz zwischen dem Test- und dem Referenzarzneimittel im gesamten Dosisintervall ($AUC_{(0-24h)}$ und $C_{\max(0-24h)}$). Das 90%-KI für diese Bestimmungen lagen innerhalb des Akzeptanzintervalls von 80-125 %. Die Untersuchungen belegten die Bioäquivalenz zwischen dem Prüfpräparat und dem Referenzarzneimittel im Einklang mit den Anforderungen der Leitlinien für modifizierte Darreichungsformen (*Guideline on the investigation of bioequivalence* [Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz], 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 und *Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms* [Empfehlung für die oralen und transdermalen Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung], 1999 EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr*), die im Zeitraum, in dem die Studien durchgeführt wurden (2009 bis 2010), in Kraft waren.

Des Weiteren legte der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Form einer Post-hoc-Analyse Ergebnisse der partiellen Metrik (AUC und C_{\max}) für die sofortige Freisetzungsphase und die verzögerte Freisetzungsphase von 0-2 Stunden bzw. von 2-24 Stunden vor. Anhand der Ergebnisse ließ sich für die Untersuchungen im nüchternen Zustand die Bioäquivalenz zwischen Methylphenidat Sandoz (18 mg, 36 mg, 54 mg) und dem Referenzarzneimittel für die sofortige und die verzögerte Freisetzungsphase zeigen. Die pharmakokinetischen (PK) Parameter für die Sofortfreisetzungsphase ($C_{\max(0-2h)}$, $AUC_{(0-2h)}$) aus der Studie zum nicht-nüchternen Zustand lagen jedoch nicht innerhalb der gängigen Kriterien für die Bioäquivalenz von 80-125 %. Die PK-Parameter für die Untersuchungen zum nicht-nüchternen Zustand zur Sofortfreisetzungsphase waren die folgenden: $C_{\max(0-2h)} = 74,8 - 142,7$ und $AUC_{(0-2h)} = 60,0 - 155,6$ (90%-KI).

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen behauptete, dies sei hauptsächlich durch die hohe intraindividuelle Variabilität (66,5 % für $C_{\max(0-2h)}$, 110,1 % für $AUC_{(0-2h)}$) zu erklären, die in dieser frühen Phase beobachtet wird, da die Punktschätzer $C_{\max(0-2h)}$ und $AUC_{(0-2h)}$ sehr nahe bei 100 % liegen. Dies weist darauf hin, dass mit einer ausreichenden Stichprobengröße die Bioäquivalenz auch für diese beiden Parameter hätte gezeigt werden können.

Zur Stützung der Behauptung, dass die in der Studie im nicht-nüchternen Zustand beobachtete hohe Variabilität auf die physiologischen Bedingungen nach einer fettreichen Mahlzeit zurückzuführen sei und nicht auf Unterschiede zwischen der Prüf- und der Referenzformulierung, wurden eine Diskussion von Literaturdaten und die Ergebnisse aus der Studie im nicht-nüchternen Zustand vorgelegt.

Lee *et al.* 2003 untersuchten die Pharmakokinetik von Ritalin LA 40 mg Kapseln (Methylphenidat-Hydrochlorid, ebenfalls mit IR- und PR-Komponente) im nüchternen Zustand und nach einem fetthaltigen Frühstück. Dabei ließ sich beobachten, dass die initialen Methylphenidat-Profile bei den nicht-nüchternen Probanden größere Variabilität zeigten als bei den nüchternen Probanden.

Die Ergebnisse der Untersuchung im nicht-nüchternen Zustand (2009-18-PRT-2) betreffend wurde gezeigt, dass anders als bei der Studie im nüchternen Zustand einige Probanden kein biphasisches Profil sondern ein kontinuierliches Profil ohne frühes Maximum aufwiesen, wobei die Methylphenidat-Konzentrationen nach unterschiedlich langen Latenzzeiten langsam anstiegen. Zwei Arten von Profilen wurden beobachtet. Bei dem ersten handelte es sich um ein biphasisches Profil („Zielprofil“ des Referenzarzneimittels Concerta) mit einem frühen Maximum, gefolgt von einer Abnahme oder einem angenäherten Plateau der Plasmakonzentrationen. Das zweite war ein kontinuierliches Profil ohne frühes Maximum, wobei die Methylphenidat-Konzentrationen nach unterschiedlich langen Latenzzeiten langsam anstiegen.

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen behauptete, dass die Einnahme einer Methylphenidat-Formulierung mit biphasisch-modifizierter Freisetzung zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit einen deutlichen Einfluss auf die Magenentleerung und die Passagezeit hat und daher zu verschiedenen Formen des pharmakokinetischen Profils in der frühen Resorptionsphase führen kann.

Der zur sofortigen Freisetzung vorgesehene Anteil der Darreichungsform löst sich zwar ebenfalls rasch auf, dies erfolgt jedoch inmitten des Chymus (Speisebreis). Daher wird der aufgelöste Wirkstoff von der fettreichen Mahlzeit im Magen zurückgehalten und kann den Mageninhalt nur schwer passieren. Infolgedessen erreicht der aus dem Anteil der Darreichungsform mit sofortiger Freisetzung stammende aufgelöste Wirkstoff den Darm erst mit Verzögerung. Der anhaltende Prozess der Resorption der sofort freigesetzten Fraktion scheint daher mit der Resorption der verzögert freigesetzten Fraktion der biphasischen Formulierung zu überlappen.

Eine klare Unterscheidung zwischen der sofort und der verzögert freigesetzten Fraktion, wie im Q&A-Positionspapier gefordert, ist daher unter diesen Bedingungen nicht möglich.

Der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte darüber hinaus eine erneute Auswertung der Daten aus der Studie im nicht-nüchternen Zustand vor, die sich auf die bei dieser Untersuchung beobachteten unterschiedlichen Arten von Plasmaprofilen stützte. In der Studie wurden Probanden untersucht, die das charakteristische biphasische Profil der Methylphenidat-Formulierung mit osmotisch kontrollierter Freisetzung in der initialen Phase sowohl für das Prüf- als auch für das Referenzarzneimittel zeigten ($n = 8$), und Probanden mit einem kontinuierlichen Profil bei zumindest einem der Präparate wurden ausgeschlossen.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei Identifizierung von tatsächlich biphasischen Profilen für die frühe Resorptionsphase Bioäquivalenz zwischen den beiden untersuchten Arzneimitteln in der initialen Phase sowohl für die AUC als auch die C_{\max} nachgewiesen werden kann. Dies lässt sich auch darauf

zurückführen, dass die intraindividuelle Variabilität abnahm (19 % statt 110 % für die AUC und 12 % statt 67 % für C_{max}), wenn nur solche Probanden berücksichtigt werden, die im nicht-nüchternen Zustand nach einer fettreichen Mahlzeit einen deutlichen Spitzenwert für die initiale Phase aufweisen.

Der CHMP ist der Auffassung, dass der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten vorgelegt hat, die ausreichend belegen, dass die bei der Studie im nicht-nüchternen Zustand (0-2 Stunden) beobachtete Variabilität nicht auf Unterschiede zwischen dem Prüf- und dem Referenzarzneimittel, sondern auf einen durch Nahrung induzierten Effekt zurückgeht, durch den sich die Resorption des Wirkstoffs aus der Schicht mit sofortiger Freisetzung verzögert.

Pharmazeutische Daten

Die Formulierung von Methylphenidat Sandoz weist eine äußere Schicht auf, die den sofort freigesetzten Anteil enthält und den Kern mit (osmotisch kontrollierter) verzögerter Freisetzung umgibt. Verglichen mit dem Referenzarzneimittel enthält das geprüfte Arzneimittel in der äußeren Schicht ähnliche sonstige Bestandteile in denselben Mengen. Die Auflösung der äußeren Schicht erfolgt schnell und in verschiedenen Medien bei pH-Werten von 1 bis 6,8 sowie in FeSSIF (*Fed state simulated intestinal fluid*; Medium zur Dünndarmsimulation im nicht-nüchternen Zustand) und FeSSGF (*Fed state simulated gastric fluid*; Medium zur Magensimulation im nicht-nüchternen Zustand) beim Prüf- und beim Referenzarzneimittel mit ähnlicher Geschwindigkeit.

Das zusätzliche *In-Vitro*-Lösungsprofil des Prüf- und des Referenzarzneimittels ohne die Schicht mit sofortiger Freisetzung zeigt, dass für den verzögert freigesetzten Anteil eine lange Latenzzeit zu beobachten ist und dass der Wirkstoff in der sofort freigesetzten Schicht schnell und unabhängig vom verzögert freigesetzten Anteil freigesetzt wird. Alle Ergebnisse *in vivo* und *in vitro* weisen darauf hin, dass die (osmotisch kontrollierte) verzögerte Freisetzungsphase von der Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst wird. Für die verzögerte Freisetzungsphase (2-24 h) wurde für die AUC und die C_{max} im nüchternen und nicht-nüchternen Zustand Bioäquivalenz nachgewiesen.

Auf der Grundlage der obigen Erörterung ist es als sinnvoll anzusehen, die Sofortfreisetzungsphase separat zu betrachten. Dabei scheint der nüchterne Zustand empfindlicher zu sein, wenn es darum geht, für eine leicht lösliche Formulierung mit sofortiger Freisetzung einen Unterschied zwischen Prüf- und Referenzarzneimittel nachzuweisen.

Befreiung von Studien zum nicht-nüchternen Zustand für die Stärken 18 mg und 36 mg

Die Bioäquivalenz im nicht-nüchternen Zustand wurde nur für die Stärke 54 mg untersucht. In der Studie zum nicht-nüchternen Zustand wurde eine Extrapolation von der höchsten Stärke, 54 mg, auf die niedrigeren Stärken (18 mg und 36 mg) vorgenommen. Eine Befreiung von Studien mit den niedrigeren Stärken im nicht-nüchternen Zustand wird aus den folgenden Gründen als gerechtfertigt angesehen:

- Alle Stärken haben dieselbe qualitative Zusammensetzung.
- Alle Stärken werden vom selben Hersteller nach demselben Verfahren hergestellt.
- Alle Stärken zeigen ein vergleichbares Lösungsprofil in verschiedenen Medien mit pH-Werten von 1 bis 6,8 sowie in FeSSIF und FeSSGF.
- Methylphenidat weist bei allen Stärken eine lineare Kinetik auf.
- Die äußere Schicht des Arzneimittels hat bei allen Stärken eine ähnlich proportionierte Zusammensetzung, und das Verhältnis zwischen der Menge an semipermeabler Membran und der Oberfläche ist bei allen Stärken des beantragten Arzneimittels vergleichbar. Dieses

Verhältnis wird als das wichtigste Element im Hinblick auf die kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Kern der Tablette angesehen.

Darüber hinaus ist im Leitlinienentwurf zur pharmakokinetischen und klinischen Prüfung von Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) festgelegt, dass die regulatorischen Kriterien, die auf Arzneimittel mit biphasisch-modifizierter Freisetzung angewendet werden, den Kriterien folgen sollten, die auf die verzögerte Freisetzungsphase angewendet werden, mit zusätzlichen pharmakokinetischen Parametern (partielle AUC und C_{max}). Der Ansatz, Anforderungen an eine aus einer Einheit bestehende Formulierung (Abschnitt 6.1.1 der Richtlinie) anzuwenden und eine Studie zum nicht-nüchternen Zustand durchzuführen, wird als adäquat angesehen, mit der oben dargelegten Begründung für den Verzicht auf weitere Studien.

Darüber hinaus scheint der verzögert freigesetzte Anteil der Formulierung durch Nahrung nicht wesentlich beeinflusst zu werden. Dies wird bestätigt durch vergleichbare Ergebnisse in den Untersuchungen mit der Stärke 54 mg im nüchternen und nicht-nüchternen Zustand sowohl für das Prüf- als auch für das Referenzarzneimittel. Daher ist zu erwarten, dass bei Studien im nicht-nüchternen Zustand mit den niedrigeren Stärken ähnliche Ergebnisse erhalten werden wie sie für diese Stärken in Untersuchungen im nüchternen Zustand erhalten wurden. Die *In-Vitro*-Resultate zur Auflösung bestätigen ebenfalls, dass es keinen nahrungsbedingten Effekt gibt, da bei keiner der unterschiedlichen Stärken die Auflösung durch unterschiedliche pH-Werte im physiologischen Bereich oder durch die Verwendung von FeSSGF- oder FeSSIF-Lösungsmedium beeinflusst wird.

Für den sofort freigesetzten Anteil der Formulierung wird das Kriterium für die Befreiung ebenfalls als erfüllt angesehen, da dieser Anteil der Formulierung bei den verschiedenen Stärken eine proportionale Zusammensetzung aufweist. Die äußere Schicht der Formulierung löst sich und das leicht lösliche Methylphenidat wird sofort freigesetzt.

Gestützt auf die oben dargelegte Erörterung hat der CHMP die vom Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachten Argumente akzeptiert und beschlossen, dass der Verzicht auf Studien im nicht-nüchternen Zustand für die niedrigeren Stärken (18 mg und 36 mg) gerechtfertigt ist.

Begründung für das befürwortende Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat die Mitteilung über die von Dänemark eingeleitete Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG erwogen. Die Niederlande und Deutschland haben Bedenken erhoben, dass eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eine potenzielle schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellt.
- Der Ausschuss hat alle Daten geprüft, die vom Antragsteller zum Nachweis der Bioäquivalenz zwischen Methylphenidat Sandoz 18 mg, 36 mg und 54 mg Retard-Tabletten und dem Referenzarzneimittel vorgelegt wurden.
- Der Ausschuss ist der Auffassung, dass für die sofortige und die verzögerte Freisetzungphase unter nüchternen Bedingungen und für die verzögerte Freisetzungphase unter nicht-nüchternen Bedingungen Bioäquivalenz nachgewiesen wurde.
- Der Ausschuss stellte fest, dass die gängigen Kriterien für Bioäquivalenz im Fall der sofortigen Freisetzungphase bei der Studie im nicht-nüchternen Zustand nicht erfüllt waren. Der Ausschuss ist jedoch der Ansicht, dass die beobachtete Abweichung auf die Variabilität zwischen Probanden und auf die physiologischen Bedingungen nach einer fettreichen Mahlzeit zurückzuführen ist und nicht auf qualitative Unterschiede zwischen Methylphenidat Sandoz und den Referenzformulierungen.
- Der Ausschuss vertritt die Ansicht, dass der Verzicht auf Studien im nicht-nüchternen Zustand für die niedrigeren Stärken (18 mg und 36 mg) gerechtfertigt ist –

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, wobei die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage in der Form beibehalten werden, wie sie im Verfahren der Koordinierungsgruppe, dargelegt in Anhang III, für Methylphenidat Sandoz und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) festgelegt wurden.