

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Merisonen vaikuttava aine on tolperisonihydrokloridi. Se on keskushermostoon vaikuttava lihasrelaksantti, joka on tarkoitettu aikuisille aivohalvauksen jälkeisen lihasjäykkyyden oireenmukaiseen hoitoon. Merisonen myyntilupahakemus toimitettiin direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan nojalla (ts. rinnakkaisvalmistetta koskeva hakemus), ja alkuperäisvalmiste oli Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Hakija korosti, että kun biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia tehtiin, alkuperäisvalmisteen valmisteyhteenvedossa ei annettu ruokaan liittyviä suosituksia eikä liioin mainittu, että ruoan vaikutus oli merkittävä. Viime aikoina on kuitenkin todettu, että ruoan vaikutus tolperisonin biologiseen hyötyosuuteen on merkittävä, mikä oli otettu huomioon alkuperäisvalmisteen valmisteyhteenvedossa silloin, kun tähän menettelyyn kuuluvaa myyntilupahakemusta toimitettiin¹. Tolperisonin valmisteyhteenvedoon lisätyt tiedot perustuivat kahteen hyvin suunniteltuun tutkimukseen, jotka tehtiin erilaisista tablettivalmisteista. Tutkimukset osoittivat, että rasvainen ruoka lisää tolperisonin biologista hyötyosuutta noin 100 prosenttia tyhjään mahaan ottamiseen verrattuna.

Vastustava asianosainen jäsenvaltio katsoi, että vaikka kahden edellä mainitun eri valmisteen osalta todettiin, että ruoalla on suuri vaikutus, se ei välttämättä koske tätä rinnakkaisvalmistetta, koska ei ole osoitettu, että ruoan vaikutus olisi vaikuttavan aineen ominaisuus eikä lääkkeen koostumukseen liittyvä tekijä. Lisäksi vastustava jäsenvaltio katsoi, että oli edelleen vakavia huolenaiheita siitä, onko testivalmiste tässä tapauksessa (kun valmistetta siis neuvotaan ottamaan ruoan kanssa) biologisesti samanarvoinen ruoan kanssa otettuna, kun otetaan huomioon, että biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten, joissa lääke otettiin tyhjään mahaan, tulokset eivät olleet täysin vakuuttavia. Sen vuoksi vastustava jäsenvaltio katsoi, etteivät 50 mg:n ja 150 mg:n tolperisonitableteista tyhjään mahaan otettuina tehdyt biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset riittäneet ja että biologinen samanarvoisuus olisi osoitettava ruoan kanssa ottamisen yhteydessä.

Keskinäisen tunnustamisenmenettelyn jälkeen toteutetun CMDh:n² lausuntomenettelyn aikana asiasta ei päästy yksimielisyyteen, koska vastustava jäsenvaltio pysyi vastustavalla kannallaan, jonka mukaan kyse oli mahdollisesta kansanterveyteen kohdistuvasta vakavasta riskistä. Tämän vuoksi CMDh siirsi asian lääkevalmistekomitealle 29 artiklan 4 kohdan mukaisen lausuntomenettelyn kautta.

Koska alkuperäisvalmisteen valmisteyhteenvedossa ei annettu ruokaan liittyviä suosituksia eikä siinä mainittu ruoan vaikutusta, Merisonesta toimitettu myyntilupahakemus sisälsi kaksi biologista samanarvoisuutta koskevaa tutkimusta. Ne oli tehty 50 mg:n ja 150 mg:n kalvopäällysteisillä tolperisonitableteilla, ja kummassakin tutkimuksessa 52 vapaaehtoista otti lääkkeen tyhjään mahaan. Biologinen samanarvoisuus osoitettiin ensisijaisilla farmakokineettisillä parametreilla (AUC ja C_{max}) 150 mg:n tabletilla tehdyssä tutkimuksessa, koska 90 prosentin luottamusvälit olivat vaadittujen raja-arvojen (80–125 %) sisällä. Sen sijaan 50 mg:n tabletilla tehdyssä tutkimuksessa biologista samanarvoisuutta ei osoitettu, koska C_{max} -arvon yläraja oli ylempää raja-arvoa suurempi eli 125,49 prosenttia.

Vaikka vastustava jäsenvaltio piti biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimusten tuloksia rajatapauksina, hakija totesi, että toinen biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen tutkimusasetelma oli vertaileva, ja siinä osoitettiin, että tolperisoni on suuresti vaihteleva lääkeaine – vertailuvalmisteen C_{max} -arvon yksilönsisäinen vaihtelu oli 46,99 prosenttia. Koska yksilönsisäinen variaatiokerroin on yli 30 prosenttia, hakija katsoi, että nykyisten biologista samanarvoisuutta koskevien ohjeiden mukaan

¹ Tolperisonia sisältäviä lääkevalmisteita koskevan 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn perusteella; komissio antoi asiasta päätöksen tammikuussa 2013.

² Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä.

olisi voitu käyttää väljempiä raja-arvoja, jotta biologinen samanarvoisuus olisi voitu osoittaa. Tässä tapauksessa raja-arvot olisivat olleet 71, 25–140, 35 prosenttia.

Biologista samanarvoisuutta koskevista tutkimuksista toimitettujen tulosten perusteella lääkevalmistekomitean jäsenet katsoivat, että 50 mg:n ja 150 mg:n Merisone-tabletit ovat biologisesti samanarvoisia alkuperäisvalmisteeseen (Mydeton, 50 mg:n ja 150 mg:n tabletit, Gedeon Richter Plc) nähden tyhjään mahaan otettuina.

Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että apuaineet mannitoli ja betaiini, joita oli tässä menettelyssä käsiteltyssä valmisteesa mutta ei alkuperäisvalmisteesa, eivät vaikuttaneet näiden valmisteiden biologiseen samanarvoisuuteen, kun lääkkeitä otettiin tyhjään mahaan.

Kun otetaan huomioon, että myyntiluvan haltija oli toimittanut tietoja, jotka osoittivat, että tolperisoni on erittäin liukeneva ja erittäin läpäisevä vaikuttava aine, sen paremmin liukoisuutta kuin liukenemistakaan ei pidetty rajoittavana tekijänä *in vivo* -absorption osalta. Suurin osa lääkevalmistekomitean jäsenistä katsoi, että valmisteiden väliset erot *in vivo* -liukenemisessä ovat todennäköisesti vähemmän ilmeisiä ja vaikeampia havaita, kun lääkkeitä otetaan ruoan kanssa, koska maha-suolikanavan tyhjenemisaika on täydellä mahalla pitempi kuin silloin, kun maha on tyhjä. Näin ollen katsottiin, että biologista samanarvoisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa lääke otetaan tyhjään mahaan, todennäköisesti havaitaan valmisteiden väliset erot herkemmin.

Lääkevalmistekomitea totesi, että apuaineet mannitoli ja betaiini, joita oli tässä menettelyssä käsiteltyssä valmisteesa mutta ei alkuperäisvalmisteesa, eivät vaikuttaneet näiden valmisteiden biologiseen samanarvoisuuteen, kun lääkkeitä otettiin tyhjään mahaan. Koska näiden apuaineiden vaikutus laimenee, kun lääke otetaan ruoan kanssa, pidettiin epätodennäköisenä, että esimerkiksi mannitolin pitoisuus suurensi, kun lääke otetaan ruoan kanssa verrattuna siihen, että se otetaan tyhjään mahaan, koska mannitolin vaikutus perustuu sen osmoottiseen vaikutukseen.

Komitea kuuli myös farmakokinetiikan työryhmää ja pyysi siltä näkemystä siitä, onko tieteellisiä perusteita olettaa, että tolperisonin (joka on luokiteltu suuresti vaihtelevaksi lääkkeeksi, koska vertailuvalmisteen $C_{\max}$ -arvon yksilönsisäinen vaihtelu oli 46,99 prosenttia) biologinen samanarvoisuus voidaan osoittaa joko tyhjään mahaan tai ruoan kanssa otettuna. Koska ei ollut näyttöä siitä, että ruoan vaikutus määräytyisi valmisteen koostumuksen mukaan ja koska koostumus on tavanomainen, muutamat farmakokineettisen työryhmän jäsenet katsoivat, että biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus, jossa lääke otettiin tyhjään mahaan, oli tässä tapauksessa hyväksyttävä. Toiset farmakokineettisen työryhmän jäsenet taas katsoivat, ettei tutkimusta, jossa lääke otettaisiin ruoan kanssa, olisi vaadittu, mikäli ruoan vaikutusten olisi tiedetty liittyvän vain maksaan. Tätä puoltavia tietoja katsottiin kuitenkin olevan liian vähän, ja koska ruoan vaikutusta tolperisoniin pidettiin huomattavan suurena, olisi pitänyt tehdä tutkimus, jossa lääke otettaisiin ruoan kanssa.

Kun otetaan huomioon kaikki esitetyt todisteet ja argumentit, lääkevalmistekomitean enemmistö katsoi, että tyhjään mahaan ottamisen osalta tolperisonin biologinen samanarvoisuus oli osoitettu ja että tolperisoni on erittäin liukeneva ja erittäin läpäisevä vaikuttava aine, jonka yksilönsisäinen vaihtelu on suurta. Koska ei ole näyttöä siitä, että ruoan vaikutukset määräytyisivät valmisteen koostumuksen mukaan, lääkevalmistekomitean enemmistö katsoi, että biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset, joissa lääke on otettu tyhjään mahaan, mitä pidetään herkimpänä tilanteena, antavat riittävästi näyttöä biologisen samanarvoisuuden toteamiseksi sekä tyhjään mahaan että ruoan kanssa ottamisen osalta tässä nimenomaisessa tapauksessa.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea otti huomioon Unkarin direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan nojalla toimittaman ilmoituksen lausuntomenettelystä, jossa Saksa esitti vastaväitteitä toteamalla, että kyseessä oli mahdollinen vakava kansanterveyteen kohdistuva riski.
- Komitea arvioi hakijan vastaukset, jotka se toimitti Merisonen ja alkuperäisvalmisteen biologista samanarvoisuutta koskeviin huolenaiheisiin.
- Komitea katsoi, että toimitettujen biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tulokset osoittivat, että 50 mg:n ja 150 mg:n Merisone-tabletit olivat biologisesti samanarvoisia alkuperäisvalmisteeseen (50 mg:n ja 150 mg:n Mydeton-tabletit) nähden, kun ne otettiin tyhjään mahaan.
- Näin ollen komitea antoi enemmistöpäätöksellä päätelmät, joiden mukaan biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset, joissa lääke otettiin tyhjään mahaan, antavat riittävästi näyttöä biologisen samanarvoisuuden vahvistamiseksi myös silloin, kun lääke otetaan ruoan kanssa, koska Merisonen sisältämä vaikuttava aine on erittäin liukeneva ja erittäin läpäisevä. Myös farmakokineettiset periaatteet ja vakuuttava kokeellinen näyttö viittaavat siihen, että ruoan vaikutus tähän vaikuttavaan aineeseen on valmisteen koostumuksesta riippumaton.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä Merisonelle ja muille kauppanimille (katso liite I), joiden valmisteyhtenveto, myyntipäälyysmerkinnät ja pakkausseloste pysyvät koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laadittujen lopullisten versioiden mukaisina.