

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas priimti palankią nuomonę

Mokslinės išvados

Veiklioji Merisone medžiaga yra tolperizono hidrochloridas; tai yra centrinę nervų sistemą veikiantis raumenų relaksantas, skirtas simptominiam po insulto suaugusiems pasireiškiančio spastiškumo gydymui. Paraiška gauti Merisone rinkodaros leidimą buvo pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi (t. y. pateikta paraiška dėl generinio vaisto) ir Mydeton („Gedeon Richter Plc“) joje buvo nurodytas kaip referencinis vaistas.

Pareiškėjas atkreipė dėmesį į tai, kad tuo metu, kai buvo atliekami biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, referencinio vaisto preparato charakteristikų santraukoje nebuvo pateikta jokių rekomendacijų dėl maisto ir neužsiminta apie tai, kad maistas turi reikšmingą poveikį. Tačiau vėliau buvo nustatyta, kad maistas turi reikšmingą poveikį tolperizono biologiniam įsisavinamumui ir tuo metu, kai buvo pateikiama su šia kreipimosi procedūra susijusi paraiška gauti rinkodaros leidimą, referencinio vaisto preparato charakteristikų santraukoje buvo pateikta atitinkama informacija¹. Į tolperizono preparato charakteristikų santrauką įtraukta informacija buvo pagrįsta dviem tinkamo tyrimo modelio tyrimais, kurie buvo atlikti su skirtingos sudėties tabletėmis; jie parodė, kad suvalgius riebaus maisto vartojamo tolperizono biologinis įsisavinamumas yra maždaug 100 proc. didesnis, nei vartojamo nevalgius.

Prieštaraujančioji susijusi valstybė narė laikėsi nuomonės, jog išvada dėl panašaus maisto poveikio dydžio, kuris buvo įrodytas tiriant pirmiau minėtus du skirtingus preparatus, nebūtinai turi būti teisinga ir šio generinio preparato atveju, nes neįrodyta, kad maisto poveikis yra veikliosios medžiagos ypatybė, o ne su preparato farmacine forma ir sudėtimi susijęs veiksnys. Be to, buvo įrodinėjama, jog vis dar rimtai abejojama, ar šiuo atveju tirtas preparatas (kurį rekomenduojama vartoti su maistu) būtų biologiškai ekvivalentiškas jį vartojant pavalgius, atsižvelgiant į tai, kad nevalgius vartoto vaisto biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatai buvo ribiniai. Todėl prieštaraujančioji valstybė narė laikėsi nuomonės, jog pateiktų dviejų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų, atliktų su nevalgius vartotomis 50 ir 150 mg tolperizono tabletėmis, nepakanka ir kad reikia įrodyti šio vaisto biologinį ekvivalentiškumą, kai jis vartojamas pavalgius.

Per kreipimosi į CMD(h)² procedūrą, kuri buvo pradėta po savitarpio pripažinimo procedūros, susijusioms šalims nepavyko susitarti, nes prieštaraujančioji valstybė narė nepakeitė savo nuomonės dėl išreikšto prieštaravimo, o iškeltas klausimas buvo vertinamas kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai. Todėl, vadovaudamasi 29 straipsnio 4 dalyje numatyta kreipimosi procedūra, CMD(h) perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Kadangi referencinio vaisto preparato charakteristikų santraukoje nebuvo pateikta jokių rekomendacijų dėl maisto ir nebuvo užsiminta apie maisto poveikį, į pateiktą paraišką gauti Merisone rinkodaros leidimą buvo įtraukti du biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, kurie buvo atlikti su nevalgius vartotomis 50 ir 150 mg plėvele dengtomis tolperizono tabletėmis ir kurių kiekviename dalyvavo po 52 savanorius. Atliekant tyrimą su 150 mg tablete, biologinis ekvivalentiškumas buvo įrodytas pagal pirminius farmakokinetinius parametrus, t. y. AUC ir C_{max} , kadangi jų 90 proc. pasikliautinieji intervalai neperžengė 80–125 proc. ribų. Atliekant tyrimą su 50 mg tablete, biologinis ekvivalentiškumas nebuvo įrodytas, nes viršutinė C_{max} pasikliautinojo intervalo riba (125,49 proc.) buvo didesnė už nustatytą viršutinę ribą.

Nors prieštaraujančioji valstybė narė laikėsi nuomonės, jog biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatai yra ribiniai, pareiškėjas argumentavo, kad antrasis biologinio ekvivalentiškumo tyrimas buvo tokio paties tyrimo modelio tyrimas, kuris parodė, kad tolperizonas yra labai farmakokinetiškai

¹ Remiantis 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl vaistinių preparatų su tolperizonu, su kuria susijęs Komisijos sprendimas buvo priimtas 2013 m. sausio mėn., rezultatais.

² Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

kintamas vaistas – referencinio vaisto $C_{\max}$ skirtingų tiriamųjų kraujyje skyrėsi 46,99 proc. Kadangi variacijos tarp tiriamųjų koeficientas yra didesnis nei 30 proc., pareiškėjas laikėsi nuomonės, jog pagal šiuo metu galiojančias biologinio ekvivalentiškumo gaires biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti galėjo būti taikomos išplėstinės ribos, kurios šiuo atveju būtų buvusios 71,25–140,35 proc.

Todėl, remdamiesi pateiktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatais, CHMP nariai pritarė, kad nevalgius vartojamos Merisone 50 ir 150 mg tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos referencinio vaisto Mydeton 50 ir 150 mg tabletėms („Gedeon Richter Plc“).

CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad pagalbinės medžiagos manitolis ir betainas, kurių yra preparate, kuriam taikoma ši kreipimosi procedūra, bet nėra referenciniame vaiste, neturi poveikio šių preparatų biologiniam įsisavinamumui, kai jie vartojami nevalgius.

Atsižvelgiant į tai, kad rinkodaros teisės turėtojas pateikė duomenis, patvirtinusius, kad tolperizonas yra labai tirpi ir labai skvarbi veiklioji medžiaga, nuspręsta, kad nei tirpumas, nei disoliucija nėra absorbciją *in vivo* ribojantis veiksnys. Dauguma CHMP narių sutiko, kad skirtingos farmacinės formos ir sudėties preparatų disoliucijos *in vivo* skirtumai tikriausiai yra ne tokie akivaizdūs ir sunkiau pastebimi, kai jie vartojami pavalgius, nes pavalgius vaistai iš skrandžio pašalinami lėčiau, nei nevalgius. Todėl laikytasi nuomonės, kad nevalgius vartojamų vaistų biologinio ekvivalentiškumo tyrimai turėtų būti jautresni, kai siekiama nustatyti skirtingos farmacinės formos ir sudėties preparatų skirtumus.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad pagalbinės medžiagos manitolis ir betainas, kurių yra preparate, kuriam taikoma ši kreipimosi procedūra, bet nėra referenciniame vaiste, neturi poveikio šių preparatų biologiniam įsisavinamumui, kai jie vartojami nevalgius. Kadangi suvalgius maisto šių pagalbinių medžiagų poveikis susilpnėtų, nuspręsta, jog mažai tikėtina, kad tokių pagalbinių medžiagų kaip manitolis poveikis vaistą vartojant pavalgius būtų stipresnis, nei jį vartojant nevalgius, atsižvelgiant į tai, kad manitolio poveikis pagrįstas osmosiniu efektu.

Taip pat konsultuotasi su Farmakokinetikos darbo grupe (PKWP), kurios paprašyta pateikti savo nuomonę, ar yra mokslinis pagrindas manyti, kad nevalgius ir pavalgius vartojamo tolperizono (kuris priskiriamas prie labai farmakokinetiškai kintamų vaistų, kadangi referencinio vaisto $C_{\max}$ skirtingų tiriamųjų kraujyje skyrėsi 46,99 proc.) biologinis ekvivalentiškumas gali skirtis. Kadangi įrodymų, kad maisto poveikis priklauso nuo vaisto farmacinės formos ir sudėties, nėra, o šio vaisto farmacinė forma ir sudėtis yra įprasta, kai kurie PKWP nariai laikėsi nuomonės, jog biologinio ekvivalentiškumo tyrimas, kuris buvo atliktas vaistą vartojant nevalgius, šiuo atveju yra priimtinas. Kiti PKWP nariai laikėsi nuomonės, jog pavalgius vartojamo vaisto biologinio ekvivalentiškumo tyrimo būtų galima nereikalausti tik jeigu būtų žinoma, kad maisto poveikis pasireiškia tik kepenyse, tačiau tai yra nepakankamai pagrįsta prielaida, ir kadangi laikytasi nuomonės, jog maisto poveikis tolperizonui yra reikšmingai didelis, biologinio ekvivalentiškumo tyrimas su pavalgius vartojamu vaistu turėjo būti atliktas.

Atsižvelgdami į visus pateiktus įrodymus ir argumentus, dauguma CHMP narių nurodė, kad nevalgius vartojamo tolperizono, kuris yra labai tirpi ir labai skvarbi veiklioji medžiaga, pasižyminti dideliu farmakokinetiniu kintamumu tarp tiriamųjų, biologinis ekvivalentiškumas buvo įrodytas. Kadangi įrodymų, kad maisto poveikis priklauso nuo vaisto farmacinės formos ir sudėties, nėra, dauguma CHMP narių priėjo prie išvados, kad biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, atlikti vaistą vartojant nevalgius, t. y. esant didžiausio tyrimo jautrumo sąlygomis, suteiktų pakankamai įrodymų, kuriais remiantis būtų galima padaryti išvadą, kad šiuo konkrečiu atveju tiek nevalgius, tiek pavalgius vartojamas šis vaistas yra biologiškai ekvivalentiškas.

Argumentai, kuriais pagrįsta palanki nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Vengrijos pradėtą kreipimosi procedūrą, kurios metu Vokietija išreiškė prieštaravimus dėl tam tikrų klausimų, kurie buvo įvertinti kaip galimas rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- komitetas peržiūrėjo pareiškėjo pateiktus atsakymus į iškeltus klausimus, susijusius su Merisone ir referencinio vaistinio preparato biologiniu ekvivalentiškumu;
- komitetas laikėsi nuomonės, jog iš pateiktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatų matyti, kad nevalgius vartojamos Merisone 50 ir 150 mg tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos referencinio vaistinio preparato Mydeton 50 ir 150 mg tabletėms;
- todėl daugumos balsais komitetas priėjo prie išvados, kad biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, kurie buvo atlikti vaistus vartojant nevalgius, suteikia pakankamai įrodymų, kurie leidžia padaryti išvadą, kad šie preparatai yra biologiškai ekvivalentiški ir tuomet, kai jie vartojami pavalgius, nes Merisone sudėtyje yra labai tirpios ir labai skvarbios veikliosios medžiagos, o farmakokinetikos principai ir įtinkami bandymų duomenys leidžia manyti, kad maisto poveikis šiai veikliajai medžiagai nepriklauso nuo vaisto farmacinės formos ir sudėties.

CHMP rekomendavo suteikti Merisone ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) rinkodaros leidimą, su kuriuo susiję preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie pat, kaip Koordinavimo grupės posėdžio metu patvirtintos galutinės jų versijos.