

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor een positief advies

Wetenschappelijke conclusies

De werkzame stof in Merisone is tolperisonhydrochloride, een centraal werkende spierverslapper, geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen. De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen voor Merisone werd ingediend krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG (d.w.z. een generieke aanvraag), ten opzichte van het referentiemiddel Mydeton (Gedeon Richter Plc).

De aanvrager benadrukte dat, op het moment dat de bio-equivalentieonderzoeken werden uitgevoerd, in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het referentiemiddel geen aanbevelingen waren opgenomen met betrekking tot voeding en niet werd aangegeven dat het voedingseffect significant was. Meer recentelijk werd echter vastgesteld dat het effect van voeding op de biologische beschikbaarheid van tolperison significant is; dit werd op het moment van indiening van de aanvraag voor een handelsvergunning waarop deze verwijzing betrekking heeft dienovereenkomstig opgenomen in de SPC van het referentiemiddel¹. De informatie die in de SPC van tolperison werd opgenomen, was gebaseerd op twee goed opgezette onderzoeken die werden uitgevoerd met verschillende tabletformuleringen, waaruit bleek dat vetrijke voeding de biologische beschikbaarheid van tolperison met ongeveer 100 % verhoogt ten opzichte van nuchtere toestand.

De bezwaar aantekenende betrokken lidstaat was van oordeel dat een vergelijkbaar voedingseffect zoals dat werd aangetoond voor de twee verschillende bovengenoemde middelen niet hoeft te gelden voor deze generieke formulering aangezien niet bewezen is dat het voedingseffect een eigenschap van de werkzame stof is en geen formulering-gerelateerde factor. Verder werd gesteld dat er nog steeds ernstige bedenkingen waren ten aanzien van de vraag of het onderzoeksmiddel in dit geval (dat patiënten aangeraden wordt gelijktijdig met voedsel in te nemen) in gevoede toestand biologisch gelijkwaardig zou zijn, aangezien de resultaten van de in nuchtere toestand uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken rond de grenswaarden lagen. De bezwaar aantekenende lidstaat was derhalve van oordeel dat de resultaten van de twee bio-equivalentieonderzoeken die werden overgelegd voor de tolperisontabletten van 50 en 150 mg toegediend in nuchtere toestand niet toereikend waren en dat bio-equivalentie in gevoede toestand moet worden aangetoond.

Tijdens de verwijzingsprocedure van de CMD(h)² die volgde op de procedure van wederzijdse erkenning kon geen consensus worden bereikt aangezien de bezwaar aantekenende lidstaat zijn bezwaar, dat werd geacht een potentieel ernstig risico in te houden voor de volksgezondheid, handhaafde. De CMD(h) verwees de kwestie daarom naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4.

Aangezien in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het referentiemiddel geen aanbevelingen waren opgenomen met betrekking tot voeding en niet werd verwezen naar een voedingseffect, bevatte de aanvraag voor een handelsvergunning die voor Merisone werd ingediend twee bio-equivalentieonderzoeken met tolperison 50 en 150 mg filmomhulde tabletten die elk werden uitgevoerd met 52 vrijwilligers in nuchtere toestand. In het onderzoek met de tablet van 150 mg werd bio-equivalentie aangetoond met betrekking tot de primaire farmacokinetische parameters, d.w.z. AUC en $C_{\max}$, aangezien de 90 %-BI binnen de vereiste limieten van 80-125 % vielen. In het onderzoek met de tablet van 50 mg werd geen bio-equivalentie aangetoond aangezien de bovengrens van $C_{\max}$ hoger was dan de bovenste drempel, d.w.z. 125,49 %.

¹ Naar aanleiding van de uitkomst van een verwijzingsprocedure volgens artikel 34 voor tolperisonbevattende geneesmiddelen, waarover de Commissie in januari 2013 een besluit nam.

² Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik)

Hoewel de bezwaar aantekende betrokken lidstaat van oordeel was dat de resultaten van de bio-equivalentieonderzoeken rond de grenswaarden lagen, stelde de aanvrager dat het tweede bio-equivalentieonderzoek een onderzoek met een identieke opzet was waarin werd aangetoond dat tolperison een zeer variabel geneesmiddel is - de variabiliteit van C_{max} van het referentiemiddel binnen dezelfde proefpersoon was 46,99 %. Omdat de variatiecoëfficiënt binnen dezelfde proefpersoon hoger dan 30 % is, was de aanvrager van oordeel dat volgens de huidige bio-equivalentierichtlijn ruimere limieten gehanteerd hadden kunnen worden om bio-equivalentie aan te tonen, in dit geval namelijk 71,25 % – 140,35 %.

Op basis van de resultaten van de overgelegde bio-equivalentieonderzoeken waren de CHMP-leden het ermee eens dat Merisone-tabletten van 50 en 150 mg biologisch gelijkwaardig zijn aan tabletten van 50 en 150 mg van het referentiemiddel Mydeton (Gedeon Richter Plc) toegediend in nuchtere toestand.

Het CHMP merkte ook op dat de hulpstoffen mannitol en betaïne die werden aangetroffen in het middel waarop de verwijzing betrekking heeft maar niet in het referentiemiddel, niet van invloed waren op de bio-equivalentie van deze middelen toegediend in nuchtere toestand.

In aanmerking nemend dat de vergunninghouder gegevens ingediend had waaruit bleek dat tolperison een sterk oplosbare en sterk permeabele werkzame stof is, werd noch de oplosbaarheid noch de dissolutie beschouwd als een beperkende factor in termen van in-vivo-absorptie. De meerderheid van de CHMP-leden was het ermee eens dat in-vivo-dissolutieverschillen tussen formuleringen in gevoede toestand waarschijnlijk minder duidelijk en moeilijker waarneembaar zijn aangezien de maagledigingstijd in gevoede toestand langer is dan in nuchtere toestand. Er werd derhalve geoordeeld dat in nuchtere toestand uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken naar verwachting een grotere gevoeligheid hebben voor het detecteren van verschillen in formuleringen.

Het CHMP merkte op dat de hulpstoffen mannitol en betaïne die werden aangetroffen in het middel waarop de verwijzing betrekking heeft maar niet in het referentiemiddel, niet van invloed waren op de bio-equivalentie van deze middelen toegediend in nuchtere toestand. Aangezien het effect van deze hulpstoffen in de aanwezigheid van voedsel zou afnemen, werd het onwaarschijnlijk geacht dat het effect van hulpstoffen zoals mannitol in gevoede toestand groter zou zijn dan in nuchtere toestand, aangezien het effect van mannitol gebaseerd is op het osmotische effect ervan.

De Werkgroep Farmacokinetiek (PKWP) werd ook geraadpleegd in verband met de vraag of op basis van wetenschappelijke argumenten kan worden gesteld dat het mogelijk is om voor tolperison (geclassificeerd als een zeer variabel geneesmiddel aangezien de variabiliteit van C_{max} van het referentiemiddel binnen dezelfde proefpersoon 46,99 % was) in nuchtere dan wel gevoede toestand bio-equivalentie aan te tonen. Aangezien er geen bewijs is dat het voedingseffect afhankelijk is van de formulering en het een conventionele formulering betreft, waren enkele PKWP-leden van oordeel dat een in nuchtere toestand uitgevoerd bio-equivalentieonderzoek in dit geval aanvaardbaar was. Andere PKWP-leden waren van mening dat een in gevoede toestand uitgevoerd onderzoek uitsluitend onnodig geweest was als bekend geweest was dat het voedingseffect uitsluitend hepatisch was, hetgeen echter onvoldoende ondersteund werd, en aangezien het voedingseffect voor tolperison als zeer groot beschouwd werd, had dan een onderzoek in gevoede toestand uitgevoerd moeten worden.

Alle gepresenteerde bewijzen en argumenten in aanmerking nemend merkte de meerderheid van het CHMP op dat de bio-equivalentie in nuchtere toestand was aangetoond voor tolperison, een sterk oplosbare en sterk permeabele werkzame stof met een hoge variabiliteit binnen dezelfde proefpersoon. Aangezien er geen bewijs is dat het voedingseffect afhankelijk is van de formulering, concludeerde de meerderheid van het CHMP dat de bio-equivalentieonderzoeken die werden uitgevoerd in nuchtere toestand, wat wordt beschouwd als de meest gevoelige toestand, voldoende bewijs zouden opleveren om in dit specifieke geval tot een conclusie te kunnen komen over de bio-equivalentie in zowel nuchtere als gevoede toestand.

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 Hongarije in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen, waarbij Duitsland bezwaar aantekende omdat het van oordeel was dat het verlenen van een handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- het CHMP de door de aanvrager verstrekte antwoorden met betrekking tot de vraagstukken in verband met de bio-equivalentie van Merisone ten opzichte van het referentiemiddel heeft beoordeeld;
- het CHMP van mening was dat de resultaten van de overgelegde bio-equivalentieonderzoeken aantoonde dat Merisone-tabletten van 50 en 150 mg biologisch gelijkwaardig zijn aan tabletten van 50 en 150 mg van het referentiemiddel Mydeton toegediend in nuchtere toestand;
- het CHMP derhalve met meerderheid van stemmen concludeerde dat de in nuchtere toestand uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken voldoende bewijs leveren om ook tot een conclusie te kunnen komen over de bio-equivalentie in gevoede toestand aangezien Merisone een sterk oplosbare en sterk permeabele werkzame stof bevat en farmacokinetische beginselen en overtuigend experimenteel bewijsmateriaal erop duiden dat het voedingseffect van deze werkzame stof niet afhankelijk is van de formulering;

adviseert het CHMP de toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter in overeenstemming blijven met de definitieve versies die tijdens de coördinatiegroepprocedure tot stand zijn gekomen voor Merisone en verwante namen (zie bijlage I).