

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do wydania opinii pozytywnej

Wnioski naukowe

Substancją czynną produktu Merisone jest chlorowodorek tolperyzonu, który jest środkiem o działaniu ośrodkowym, zmniejszającym napięcie mięśniowe, wskazanym w leczeniu objawowym spastyczności u dorosłych pacjentów po przebytych udarach. Wniosek o dopuszczenie do obrotu (MAA) dla produktu Merisone złożono zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE (tj. wniosek dotyczący produktu odtwórczego) jako odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego Mydeton (Gedeon Richter Plc).

Wnioskodawca podkreślił, że w okresie, w którym wykonywano badania biorównoważności, w charakterystyce produktu leczniczego dla produktu referencyjnego nie znajdowała się żadna rekomendacja dotycząca przyjmowania leku z posiłkiem ani informacja, czy posiłek ma istotne znaczenie. Jednakże w ostatnim czasie stwierdzono, że przyjmowanie leku z posiłkiem ma istotny wpływ na biodostępność tolperyzonu, co zostało odpowiednio uwzględnione w ChPL referencyjnego produktu leczniczego w momencie składania MAA poddanego tej procedurze arbitrażowej¹. Informacja wprowadzona do ChPL tolperyzonu opierała się na dwóch dobrze zaprojektowanych badaniach przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych preparatów w tabletkach, które wykazały, że w porównaniu z przyjmowaniem tolperyzonu na czczo jego biodostępność w przypadku przyjmowania z jedzeniem bogatym w tłuszcze wzrasta o 100%.

Przeciwne temu zainteresowane państwo członkowskie (CMS) było zdania, że podobny wpływ przyjmowania leku z posiłkiem, wykazany dla dwóch różnych produktów wymienionych powyżej, nie musi okazać się prawdziwy dla tego produktu odtwórczego, ponieważ nie udowodniono, że wpływ jedzenia jest charakterystyczny dla substancji czynnej, a nie związany z preparatem. Ponadto wykazano, że istnieją poważne obawy dotyczące tego, czy badany w tym przypadku produkt (którego przyjmowanie zaleca się równolegle z jedzeniem) byłby biorównoważny w przypadku przyjmowania z jedzeniem, biorąc pod uwagę fakt, że wyniki badań biorównoważności prowadzonych na czczo miały wartości graniczne. W związku z tym przeciwne państwo członkowskie było zdania, że dwa badania biorównoważności przedłożone z wnioskiem dotyczącym tabletek tolperyzonu 50 i 150 mg przyjmowanych na czczo były niewystarczające oraz że istnieje konieczność wykazania biorównoważności w warunkach po spożyciu posiłku.

W trakcie procedury arbitrażowej CMDh², która nastąpiła po procedurze wzajemnego uznania (MRP), nie osiągnięto porozumienia, gdyż przeciwne państwo członkowskie podtrzymało swój sprzeciw, co uznano za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. W związku z tym CMDh skierowała sprawę do CHMP w ramach procedury arbitrażowej zgodnej z art. 29 ust. 4.

W związku z faktem, że charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) dla referencyjnego produktu leczniczego nie zawierała żadnych rekomendacji dotyczących jego przyjmowania z jedzeniem ani nie wspominała o wpływie jedzenia, MAA złożony dla produktu Merisone zawierał dwa badania biorównoważności dla tabletek powlekanych tolperyzonu 50 i 150 mg, przeprowadzone na czczo w grupie 52 ochotników. Biorównoważność wykazano dla pierwszorzędowych parametrów farmakokinetycznych, tj. AUC oraz C_{max} w badaniu z wykorzystaniem tabletki 150 mg, gdzie poziomy ufności 90% znajdowały się w wymaganych limitach wynoszących od 80 do 125%. W badaniu z wykorzystaniem tabletki 50 mg nie wykazano biorównoważności, ponieważ górny limit wartości C_{max} był powyżej górnego zakresu, tj. wyniósł 125,49%.

Chociaż przeciwne CMS uznało wyniki badań biorównoważności za będące na granicy, wnioskodawca stwierdził, że drugie badanie biorównoważności było badaniem z powtórzeniem sekwencji, w którym wykazano, że tolperyzon jest lekiem bardzo zmiennym — zmienność wewnątrzsobnicza wartości

¹ W następstwie wyniku procedury arbitrażowej zgodnie z art. 31 dotyczącej produktów leczniczych zawierających tolperyzon, dla których Komisja podjęła decyzję w styczniu 2013 r.

² Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi

C_{max} referencyjnego produktu leczniczego wyniosła 46,99%. Biorąc pod uwagę fakt, że współczynnik zmienności wewnątrzosobniczej jest większy niż 30%, wnioskodawca był zdania, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi dot. biorównoważności można zastosować rozszerzone limity w celu wykazania biorównoważności. W tym przypadku wyniosłyby one od 71,25% do 140,35%.

W związku z tym na podstawie przedłożonych wyników badań biorównoważności członkowie CHMP uznali, że produkt Merisone w tabletkach 50 i 150 mg jest biorównoważny względem referencyjnego produktu leczniczego Mydeton w tabletkach 50 i 150 mg (Gedeon Richter Plc) w przypadku przyjmowania na czczo.

CHMP zauważył również, że substancje pomocnicze mannitol i betaina znajdujące się w produkcie, którego dotyczyła procedura arbitrażowa, ale nieobecne w referencyjnym produkcie leczniczym, nie mają wpływu na biorównoważność tych produktów na czczo.

Biorąc pod uwagę, że podmiot odpowiedzialny przedłożył dane wskazujące, że tolperyzon jest substancją czynną wysoce rozpuszczalną oraz łatwo przenikającą, jednak ani jej rozpuszczalności, ani szybkości rozpuszczania nie uznano za czynnik ograniczający w kontekście wchłaniania *in vivo*. Większość członków CHMP uznała, że różnice w rozpuszczalności *in vivo* pomiędzy preparatami mogą być mniej widoczne i trudniejsze do zaobserwowania w przypadku przyjęcia z jedzeniem, ponieważ czas niezbędny do opróżnienia żołądka jest dłuższy po posiłku niż na czczo. W związku z tym uznano, że badania biorównoważności na czczo będą bardziej wrażliwe na różnice pomiędzy preparatami.

CHMP zauważył również, że substancje pomocnicze mannitol i betaina znajdujące się w produkcie, którego dotyczyła procedura arbitrażowa, ale nieobecne w referencyjnym produkcie leczniczym, nie mają wpływu na biorównoważność tych produktów na czczo. Biorąc pod uwagę, że wpływ tych substancji pomocniczych zostałby zmniejszony z powodu ich rozcieńczenia przez jedzenie, za mało prawdopodobne uznano, aby takie substancje pomocnicze jak mannitol miały większy wpływ w przypadku przyjęcia z posiłkiem w porównaniu z przyjęciem na czczo, przy założeniu że działanie mannitolu opiera się na jego wpływie osmotycznym.

Skonsultowano się również z grupą roboczą ds. farmakokinetyki (PKWP), aby uzyskać jej opinię w sprawie tego, czy istnieje uzasadnienie naukowe dla wykazywania przez tolperyzon (sklasyfikowany jako lek o dużej zmienności wewnątrzosobniczej z wartością C_{max} referencyjnego produktu leczniczego wynoszącą 46,99%) biorównoważności zarówno po przyjęciu na czczo, jak i z jedzeniem. W związku z brakiem dowodów na to, iż wpływ jedzenia zależy od preparatu, a preparat jest typu konwencjonalnego, niektórzy członkowie PKWP uznali, że w tym przypadku można zaakceptować badanie biorównoważności na czczo. Inni członkowie PKWP byli zdania, że badanie po posiłku nie byłoby konieczne, jeśli wpływ jedzenia dotyczyłby wyłącznie wątroby, co jednak uznano za niewystarczająco uzasadnione, a ponieważ wpływ jedzenia na tolperyzon uznano za istotnie duży, należało wykonać badanie obejmujące przyjmowanie leku z jedzeniem.

Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione dowody oraz argumenty, większość członków CHMP zauważyła, że wykazano biorównoważność na czczo tolperyzonu, który jest wysoce rozpuszczalną i łatwo przenikającą substancją czynną, przy dużej zmienności wewnątrzosobniczej. Jako że brak jest dowodów na zależność preparatu od przyjmowania z jedzeniem, większość członków CHMP doszła do wniosku, że badania biorównoważności przeprowadzone na czczo, w warunkach najbardziej wrażliwych, dostarczyłyby istotnych danych pozwalających na wyciągnięcie wniosku na temat biorównoważności na czczo oraz po posiłku w tym konkretnym przypadku.

Podstawy wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Węgry na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, przy czym Niemcy zgłosiły zastrzeżenia, które uznano za potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet dokonał przeglądu odpowiedzi złożonych przez wnioskodawcę w celu omówienia kwestii zgłoszonych w kontekście biorównoważności produktu Merisone w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym;
- Komitet uznał, że wyniki przedłożonych badań równoważności wykazały, iż produkt Merisone w tabletkach 50 i 150 mg jest biorównoważny względem referencyjnego produktu leczniczego Mydeton w tabletkach 50 i 150 mg (Gedeon Richter Plc) w przypadku przyjmowania na czczo;
- w związku z tym Komitet uznał większością głosów, że badania biorównoważności przeprowadzone na czczo dostarczają wystarczających dowodów na stwierdzenie biorównoważności również po posiłku, ponieważ produkt Merisone zawiera wysoce rozpuszczalną i łatwo przenikającą substancję czynną, a zasady farmakokinetyki i przekonujące dowody eksperymentalne sugerują, że wpływ jedzenia na tę substancję czynną jest zależny od preparatu.

CHMP zarekomendował przyznanie pozwolenia 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 dla produktu Merisone i nazw produktów związanych (patrz Aneks I).