

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOCY PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCA W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Dania	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Finlandia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg enterotabletia/entero- tabletter	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Francja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimé gastro- resistant	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Niemcy	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Węgry	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gyomornedv- ellenálló tablettá	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Irlandia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg gastro- resistant tablet	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Włochy	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm	Pantoprazolo Bluefish	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
	Sweden				
Holandia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazol Bluefish 20 mg/40 mg maagsapresistente- tabletten	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Norwegia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazol Bluefish enterotabletter	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Polska	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Portugalia	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Hiszpania	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish 20 mg/40 mg comprimidos gastro- resistentes	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne
Szwecja	Bluefish Pharmaceuticals AB Torsgatan 11 SE-111 23 Stockholm Szwecja	Pantoprazole Bluefish	20 mg i 40 mg	tabletki dojelitowe	podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU PANTOPRAZOLE BLUEFISH POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Pantoprazol jest inhibitorem pompy protonowej (IPP) wskazanym w leczeniu chorób przewodu pokarmowego związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasów, takich jak choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, refluksowe zapalenie przełyku (leczenie i zapobieganie nawrotom), a także w leczeniu nienadżerkowej choroby refluksowej przełyku (GERD), zapobieganiu owrzodzeniom wywołanym przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz zespołowi Zollingera-Ellisona, eradykacji *H. pylori*.

W zdecentralizowanej procedurze dotyczącej wniosku dla preparatu Pantoprazole Bluefish referencyjnym państwem członkowskim była Wielka Brytania, natomiast zainteresowanymi państwami członkowskimi – Czechy, Niemcy, Polska i Słowacja. Oryginalnym produktem leczniczym wykorzystanym w badaniach dotyczących równoważności biologicznej był preparat Pantecta 40 mg opracowany przez hiszpańską firmę Altana Pharma AG.

Podczas procedury zdecentralizowanej zainteresowane państwa członkowskie wniosły poważne zastrzeżenia dotyczące równoważności biologicznej z lekiem oryginalnym w warunkach po posiłku. Dlatego też do CHMP zgłoszono następujące zastrzeżenie dotyczące potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego: w badaniu PAN 2006/006 (dotyczącym oceny równoważności biologicznej po posiłku) nie oceniono w odpowiedni sposób właściwości badanego preparatu w zależności od spożycia posiłku, a zatem możliwość istnienia różnic pomiędzy preparatami badanego i referencyjnego produktu leczniczego nie została w dostatecznym stopniu wykluczona. Uznano, że projekt tego badania był nieodpowiedni w odniesieniu do:

- okresów, po których pobierano próbki (powinny one wynosić co najmniej 24 godziny);
- specyfikacji protokołu dotyczących wyników skrajnych i późniejszego ich wykluczenia.

CHMP skierował do wnioskodawcy listę pytań, a następnie listę nierozwiązanych problemów, które dotyczyły zagadnień związanych z równoważnością biologiczną z produktem oryginalnym w warunkach po posiłku.

W liście pytań CHMP poprosił wnioskodawcę o omówienie projektu i wyników badania dotyczącego równoważności biologicznej w warunkach po posiłku w odniesieniu do następujących kluczowych kwestii:

- uzasadnienie projektu badania, zwłaszcza 15-godzinne planu pobierania próbek i uzasadnienie kryteriów definiowania wyników skrajnych w oparciu o dobrze poznane i spodziewane opóźnione wchłanianie pantoprazolu podawanego z pokarmem u małego odsetka pacjentów – to zagadnienie należy omówić z uwzględnieniem odniesienia do obecnie obowiązujących wytycznych oraz pod względem możliwości wykluczenia różnic pomiędzy preparatami w warunkach po posiłku na podstawie danych możliwych do oceny;
- wyniki analizy danych z badania i uzasadnienie wnioskodawcy, że wykluczają one różnice pomiędzy preparatami w warunkach po posiłku;
- wyniki dodatkowego badania oceny rozpadu przeprowadzonego w środowisku naśladującym środowisko żołądka w warunkach po posiłku i dalsze poparcie, za pomocą tych danych wraz z omówieniem, możliwego znaczenia/zastosowania klinicznego.

Na dwie pierwsze części pytania, (i) i (ii), z uwagi na ich częściowe pokrywanie się wnioskodawca udzielił łącznej odpowiedzi. Odpowiedź na trzecią część pytania (iii) przedstawiono osobno. W ramach odpowiedzi wnioskodawca przedstawił także wyniki badania potwierdzającego dotyczące równoważności biologicznej (2009-2016), w którym okres, po którym pobierano próbki, wynosił do 30 godzin.

Podstawą wniosku dotyczącego preparatu Pantoprazole Bluefish jest ustalenie równoważności biologicznej pomiędzy proponowanym preparatem generycznym i lekiem oryginalnym (Pantecta 40 mg firmy Altana Pharma, Hiszpania). Firma Bluefish Pharmaceuticals AB przedstawiła dwa badania dotyczące oceny równoważności biologicznej, w których porównano proponowany preparat o mocy 40 mg z produktem referencyjnym Pantecta 40 mg tabletki dojelitowe; jedno badanie przeprowadzono w warunkach na czczo [PAN-2006/007], a drugie – po posiłku [PAN-2006/006].

Wnioskodawca uznał, że w projekcie obu wymienionych badań dotyczących równoważności biologicznej uwzględniono wymagania obecnie obowiązujących wytycznych w kwestii równoważności biologicznej (CPMP/EWP/QWP/1401/98), poznane parametry farmakokinetyczne pantoprazolu i ustalone zalecenia dotyczące podawania określone szczegółowo w ChPL („*przyjmować przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą*”). Uznano, że wyniki badania dotyczącego interakcji z pokarmem wraz z wykazaniem równoważności biologicznej na czczo (zalecany sposób dawkowania) i wraz z wyczerpującymi danymi z badania oceny rozpadu in vitro (przeprowadzonego w środowisku naśladującym środowisko żołądka w warunkach po posiłku), w odpowiedni sposób wykluczają różnice preparatu pod względem integralności powłoki chroniącej przed działaniem kwasu żołądkowego i ryzyka kumulowania się dawki.

Wstępne badania równoważności biologicznej

Wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch badań dotyczących oceny równoważności biologicznej po podaniu pojedynczej dawki doustnej 40 mg z udziałem zdrowych ochotników: **PAN-2006/007** (badanie na czczo), **PAN-2006/006** (badanie po posiłku). Były to badania krzyżowe, z otwartą próbą, z randomizacją kolejności leczenia, dotyczące oceny równoważności biologicznej z udziałem zdrowych ochotników. Uwzględniono w nich obecnie obowiązujące wytyczne i właściwości farmakologiczne pantoprazolu, wydłużony Tmax, zwiększoną zmienność (zwłaszcza Cmax) i niezmienny okres półtrwania w warunkach po posiłku.

Ustalono w protokole badania dotyczącym oceny interakcji z pokarmem kryteria definiujące wyniki skrajne w oparciu o dane pilotażowe, określające możliwe wykluczenia, opierały się na następujących przesłankach:

- odsetek wyników skrajnych dla preparatu badanego nie może być większy niż w przypadku produktu referencyjnego + 20% (w zaokrągleniu do najbliższej wartości całkowitej),
- przypadek zostanie uznany za wynik skrajny, jeśli zostanie spełniony co najmniej jeden z następujących warunków:
 - wystąpi całkowity lub prawie całkowity brak wchłaniania leku (wartość AUClast mniejsza niż 10% średniej wartości dla stosownego preparatu);
 - Tmax wyniesie > 12 godzin.

Wnioskodawca wykazał, że ustalone kryteria definiowania wyników skrajnych były zgodne z obecnie obowiązującymi wytycznymi w sprawie badań dotyczących równoważności biologicznej (CPMP/EWP/QWP/1401/98 i w EMEA/CHMP/EWP/40326/2006).

Spodziewano się, że w badaniu po posiłku wyniki skrajne wystąpią w obu grupach badanych (leku badanego i oryginalnego).

CHMP zauważył, że wyniki były zgodne z informacjami zawartymi w dostępnych publikacjach dotyczących interakcji preparatów pantoprazolu z pokarmem, w których opisano możliwość opóźnienia wchłaniania i zwiększoną zmienność.

Metody analityczne i zmienne farmakokinetyczne

Wnioskodawca przedstawił raporty analityczne z badań. Do oceny równoważności biologicznej zastosowano standardowe kryteria, tzn.: 90-procentowe CI dla wskaźników AUC i Cmax muszą znaleźć się w zakresie akceptacji 80,00–125,00.

Jako uzasadnienie zmienności farmakokinetyki pantoprazolu wnioskodawca przedstawił wiele odniesień do piśmiennictwa.

Zgodnie z *Coupe A.J. i wsp. (1991)* pokarm może opóźnić wypróżnianie żołądkowe do 10–11 godzin i przez to wpływać na czas wchłaniania leków stosowanych doustnie. Wiadomo także, że podczas stosowania pantoprazolu z pokarmem u niektórych osób może dojść do opóźnionego wchłaniania i zwiększenia zmienności farmakokinetycznej, choć zasadniczo uznaje się, że stopień wchłaniania [AUC] nie ulega zmianie (*Radhofer-Welte, 1999 i Fitton i Wiseman i 1996 Andersson*). Ponadto w streszczeniu dotyczącym zatwierdzenia leku oryginalnego Protonix 20 mg i Protonix 40 mg, opublikowanym przez FDA, wskazano na zwiększenie Tmax z 1–4 godzin w warunkach na czczo do 5–12 godzin (co jest przypisywane opóźnionemu wchłanianiu w obecności pokarmu). [*US FDA Summary of Approval Protonix 20 mg and Protonix 40 mg (Streszczenie amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA) dotyczące zatwierdzenia produktu Protonix 20 mg i Protonix 40 mg)*].

Wykazano, że wpływ takich opóźnień we wchłanianiu pantoprazolu w odniesieniu do skuteczności leku w indywidualnych przypadkach ma znaczenie dla AUC, ale nie dla C_{max}, ponieważ wielkość AUC koreluje ze stopniem supresji kwasowości [Hatlebakk, 1996; Thompson, 1997].

Taka zmiana kinetyki występuje często w przypadku pantoprazolu i jest podstawą uzasadnienia zalecenia zamieszczonego w charakterystyce produktu leczniczego dla dopuszczonych do obrotu w UE produktów zawierających pantoprazol, o treści: „przyjmować przed posiłkiem, połykając w całości i popijając wodą”.

Plan pobierania próbek

W wytycznych europejskich określono kryteria projektowania badań dotyczących równoważności biologicznej i biodostępności (CPMP/EWP/QWP/1401/98). Plan pobierania próbek powinien zapewnić odpowiednią ocenę C_{max} i powinien obejmować krzywą stężenia leku w osoczu w czasie w zakresie wystarczającym do zapewnienia rzetelnej oceny stopnia wchłaniania.

Jest to zazwyczaj uzyskiwane, kiedy wielkość AUC określona na podstawie przeprowadzonych pomiarów stanowi co najmniej 80% AUC ekstrapolowanego do nieskończoności. Jeśli niezbędna jest rzetelna ocena okresu półtrwania, należy ją uzyskać poprzez pobranie co najmniej trzech do czterech próbek podczas końcowej fazy logarytmicznej (ang. log linear phase).

W przypadku okresu półtrwania do całkowitej eliminacji wynoszącego około 1 godziny uznano, że okres trzykrotnie dłuższy jest wystarczający do objęcia eliminacji leku w 83%, zaś okres pięciokrotnie dłuższy pozwoli na niemalże całkowitą eliminację leku. Uznano więc, że okres 15 godzin jest odpowiedni do oceny ilościowej co najmniej 80% całkowitego AUC, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych.

Wnioskodawca ustalił plan pobierania próbek w badaniu na podstawie ogólnie dostępnych informacji z opublikowanego piśmiennictwa, które ogółem wskazują na czas opróżniania żołądkowego w zakresie od poniżej 1 godziny do około 5 godzin, w zależności od ilości przyjętego pokarmu.

Na podstawie wyników głównej analizy wnioskodawca ocenił prawdopodobieństwo nierównoważności biologicznej, które okazało się mniejsze niż 1% dla C_{max} i 0,02% dla AUC_{last}.

Na podstawie wyników badań CHMP uznał, że różnica w mechanizmie farmakokinetycznym pomiędzy produktem badanym a oryginalnym jest wysoce nieprawdopodobna, biorąc pod uwagę wyraźnie wykazaną równoważność biologiczną w analizie głównej i wtórnej (analiza z uwzględnieniem wszystkich wymiernych wartości).

Potwierdzające badanie farmakokinetyczne (kod badania: 2009-2106)

Wnioskodawca przedstawił wyniki kolejnego badania potwierdzającego w warunkach po posiłku, w którym ostatni punkt czasowy pobierania próbek wynosił 30 godzin. Celem tego badania była ocena wpływu pokarmu na właściwości kinetyczne dwóch preparatów pantoprazolu i ich stabilność/rozpad, wykazanie braku kumulowania się dawki i wykluczenie różnic pomiędzy preparatami.

Badanie przeprowadzono w warunkach po posiłku – 30 minut przed podaniem leku podano wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne śniadanie. Próbkę były natychmiast oddawane do przechowania w temperaturze –25°C i transportowane do miejsca dokonywania analizy. Faza eliminacji leku trwała 7 dni.

CHMP uznał, że czas przyjęcia leku po śniadaniu (30 minut) był wystarczająco krótki. Przedłużono okres, po którym pobierano próbki, do końca okresu obserwacji, co można uznać za odpowiedź na słabą stronę poprzedniego badania. 30-godzinny okres obserwacji przekroczył minimalny, 24-godzinny okres obserwacji wymagany w przypadku badań z pantoprazolem. Biorąc pod uwagę krótki okres półtrwania składnika, czas trwania fazy eliminacji leku był wystarczający.

CHMP uznał, że projekt badania jest ogólnie dopuszczalny.

Ponieważ we wcześniejszych badaniach dotyczących równoważności biologicznej i w badaniu potwierdzającym wykorzystano różne serie produktu, wnioskodawca przedstawił badania porównawcze rozpadu w pH 6 i 6,8 dla tych różnych serii. Przy wymienionych powyżej dwóch wartościach pH udowodniono podobne rozpady.

Oceniana populacja

Wnioskodawca przedstawił populację włączoną do badania potwierdzającego. Zastosowano rutynowe kryteria włączenia i wyłączenia stosowane w badaniach z udziałem zdrowych ochotników w celu wykluczenia osób z istotną chorobą.

CHMP potwierdził, że kryteria włączenia i wyłączenia oraz włączeni ochotnicy, liczba i rodzaj odchyień od protokołu zostały uznane za dopuszczalne.

Metody analityczne zastosowane w badaniach na czczo i po posiłku

Dokumentacja metod analitycznych składała się z raportu analitycznego i raportu z walidacji powtórnej. CHMP uznał, że dokumentacja analityczna była ogólnie zadowalająca, jednak powrócił do kwestii długoterminowej stabilności, co do której zgłaszano główne zastrzeżenia, i poprosił wnioskodawcę o przedstawienie danych dotyczących długoterminowej stabilności w odpowiedzi na listę nierozwiązanych problemów.

Zmienne farmakokinetyczne

Analiza pierwszoplanowa została przeprowadzona dla AUC_{last} i C_{max} z zastosowaniem logarytmicznie przekształconych wskaźników i 90-procentowych przedziałów ufności (CI). Zastosowano standardowe kryteria stosowane w badaniach dotyczących równoważności biologicznej, tj.: 90-procentowe CI dla AUC i C_{max} muszą znaleźć się w dopuszczalnym zakresie równym 0,80–1,25.

Średni współczynnik „produktu badanego do referencyjnego” został oszacowany na 85,6 z 90-procentowymi przedziałami ufności wynoszącymi 77,6–95,6%. Wnioskodawca wskazał, że w określonych sytuacjach, jak w przypadku pantoprazolu, można zaakceptować większy przedział (75–133%) dla C_{max}, „jeśli znajduje to uzasadnienie zwłaszcza w odniesieniu do zagrożeń bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów zmieniających preparaty”. Uznano, że zwiększony przedział akceptacji (75–133%) dla równoważności biologicznej jest uzasadniony przez wzgląd na wysoką zmienność pantoprazolu w warunkach po posiłku.

Wnioskodawca uzasadnił **wysokie zmienne parametry farmakokinetyczne** pantoprazolu po podaniu pokarmu, odnosząc się do systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS). W systemie tym pantoprazol jest sklasyfikowany jako lek należący do tymczasowej klasy III, tzn. lek dobrze rozpuszczalny i słabo przenikający. *Fleisher i wsp. 1996 i de Campos i wsp., 2007*, opisali, że leki klasy III w klasyfikacji BCS odznaczają się wysoko zmienną dyspozycją farmakokinetyczną, kiedy są przyjmowane z pokarmem, co jest wynikiem zmniejszenia wchłaniania przez proste bariery fizyczne. U indywidualnych pacjentów wykazano korelację AUC, ale nie C_{max}, ze stopniem supresji kwasowości, o czym wiadomo, że koreluje z ustępowaniem chorób wywołanych nadkwasotą, oraz brak związku czasowego pomiędzy szczytowym stężeniem w osoczu i maksymalną supresją kwasów wywołaną przez inhibitory pompy protonowej [*Hatlebakk, 1996*].

CHMP zauważył, że w protokole badania nie ustalono prospektywnie rozszerzenia określonego przedziału ufności dla C_{max}. Ustalone parametry, zastosowane metody analizy i kryteria powodzenia wydają się standardowe i zostały uznane za dopuszczalne, jednak CHMP poprosił wnioskodawcę o wyjaśnienie niepowodzenia w wykazaniu równoważności biologicznej w odniesieniu do parametru C_{max} w raporcie badania.

W odpowiedzi wnioskodawca stwierdził, że w przypadku pantoprazolu można zastosować mniej restrykcyjny wymóg, i przedstawił raport dotyczący zakładanego znaczenia klinicznego opóźnionego wchłaniania pantoprazolu obserwowanego podczas badania 2009-2106. W pierwszej części raportu przedstawiono główne fakty dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki pantoprazolu: wcześniej poznane właściwości pantoprazolu z 77-procentową biodostępnością, jedynie małe opóźnienie wchłaniania, zwiększoną zmienność, ale niezmienny stopień i zasięg wchłaniania podczas podawania z pokarmem. Następnie ekspert odniósł się do dwóch nowszych badań (*De Campos DR i wsp.: Drug Res 2007; Filipe i wsp. Drug Res 2008; i Mendes Drug Res 2008*), w których odkryto, że podanie pantoprazolu z pokarmem może prowokować zmniejszenie C_{max} i AUC i znacznie opóźniać wchłanianie.

Ekspert odniósł się do wyników badania 2009-2106 i uznał, że nie wystąpił efekt kumulowania się dawek, że opóźniony początek działania antysekrecyjnego obserwowano w odniesieniu do pierwszej dawki, a kolejne dawki miały nieznaczny wpływ na zmniejszanie kwasowości.

CHMP zauważył, że różnice w C_{max} pomiędzy produktem badanym a oryginalnym nie były klinicznie istotne. CHMP uznał, że oba preparaty są równorzędne i terapeutycznie równorzędne, i że nie ma ryzyka w odniesieniu do postępowania leczniczego u pacjentów.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa

Podczas trwania badania zgłoszono 80 zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne i niektóre z nich uznano ostatecznie za związane z badanym lekiem. U łącznie 11 uczestników stwierdzono nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. Wszystkie oprócz jednego zostały sklasyfikowane jako nieistotne klinicznie lub jako ustępujące po okresie obserwacji przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Podczas badania nie stwierdzono zgonów ani poważnych lub innych istotnych zdarzeń niepożądanych. CHMP uznał, że na podstawie przedstawionych danych nie ma obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Brak różnic pomiędzy preparatami

Wstęp do badania – PAN-2006-006, Interakcje z pokarmem

Wnioskodawca przedstawił główną analizę próbek osocza z wyłączeniem wyników skrajnych z badania PAN-2006/006 oraz analizę wszystkich pobranych próbek. Również przedstawione i omówione w tej odpowiedzi dane dotyczące oporności żołądkowej *in vitro* i rozpadu *in vitro* przemawiają za poparciem równoważności biologicznej.

Główna analiza

Zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami ustalonymi w protokole, przeprowadzona analiza statystyczna została przedstawiona jako analiza główna. W celu przeprowadzenia głównej analizy wyniki uzyskane od ochotników, które zostały uznane za skrajne, zostały wykluczone z zestawu danych włączonych do analizy. W analizie statystycznej nie stosowano ekstrapolacji ani imputacji.

Analiza drugoplanowa

Analiza statystyczna, przeprowadzona z uwzględnieniem wszystkich wymiernych danych uzyskanych od wszystkich ochotników, została przedstawiona jako analiza drugoplanowa. Włączono wszystkie dostępne dane bez imputacji czy ekstrapolacji.

Komiteta CHMP zapoznał się z analizą całej próby z włączeniem wszystkich przypadków i uznał, że oba badane preparaty mogą zostać uznane za równoważne biologicznie.

Potwierdzające badanie interakcji – 2009-2106

W tym badaniu wielkość AUC spełniła wymagany zakres akceptacji dla równoważności biologicznej (80-125). Dla C_{max} przedział ufności wynosi 77,6–95,6%, co znajduje się nieco poniżej przedziału akceptacji (80–125), ale zmienność wewnątrzosobnicza (2-okresowy, 2-sekwencyjny projekt) jest wyższa niż 30% (36%), a więc zbliżona do wyników opublikowanych w piśmiennictwie dotyczącym pantoprazolu. Mając na uwadze przedstawione dane, CHMP uznał, że pomiędzy preparatami brak jest różnic o jakimkolwiek znaczeniu klinicznym.

CHMP sformułował także listę nierozwiązanych problemów, prosząc wnioskodawcę o dalsze wyjaśnienia nierozstrzygniętych kwestii.

Główne zastrzeżenie – pytanie 1 z listy nierozwiązanych problemów: wnioskodawca został poproszony o przedstawienie dokumentacji dotyczącej długoterminowej stabilności zamrożonego osocza w celu pełnego udokumentowania dokładności badań laboratoryjnych.

Wnioskodawca przedstawił dodatkowe badanie walidacyjne. Zawierało ono wymagane dane dotyczące długoterminowej stabilności próbek osocza ludzkiego wraz z danymi dotyczącymi długoterminowej

skuteczności przechowywanych roztworów (749 dni w temp. -25°C) i stabilności próbnika automatycznego (122,5 godziny w temp. 5°C).

We wszystkich testach uzyskano zadowalające wyniki z jedynie niewielkimi odchyleniami. Podczas oceny długoterminowej stabilności obserwowano zmniejszenie zawartości pantoprazolu równe 6–8% zawartości nominalnej, co uznano za dopuszczalne.

Podano szczegółowe wyniki dotyczące długoterminowej stabilności ludzkich próbek.

CHMP uznał, że wnioskodawca udzielił wymaganej odpowiedzi i przedstawił dane wraz z dodatkowymi wynikami dotyczącymi stabilności pantoprazolu w różnych warunkach. Wyniki wszystkich testów były akceptowalne. CHMP uznał to zagadnienie za rozwiązane.

Inne zastrzeżenia z listy nierozwiązanych problemów – pytanie 1: Do wnioskodawcy zwrócono się o wyjaśnienie pochodzenia i nazwy referencyjnego produktu zastosowanego w badaniu dotyczącym równoważności biologicznej.

Wnioskodawca stwierdził, że referencyjnym produktem we wszystkich przeprowadzonych badaniach dotyczących równoważności biologicznej był preparat Pantecta, dostępny w sprzedaży w Hiszpanii. Wytwórcą leku do badań Pan 2006/006 i Pan 2006/007 była firma Altana, a do badania 2009-2106 – firma Nycomed. Powyższa zmiana nazwy była skutkiem przejęcia firmy. Przedstawiono również ulotkę dla pacjenta dotyczącą produktu referencyjnego.

CHMP zaakceptował odpowiedź wnioskodawcy. Informacje dotyczące produktu oryginalnego zostały wyjaśnione w zadowalającym zakresie.

Lista nierozwiązanych problemów – pytanie 2: Do wnioskodawcy zwrócono się o określenie wielkości serii wykorzystanej w nowym badaniu dotyczącym równoważności biologicznej produktu badanego.

Wnioskodawca udzielił odpowiedzi na powyższe pytanie. Ponadto przedstawiono pełny certyfikat analityczny (produktu badanego i referencyjnego), przy czym wszystkie wyniki były zgodne ze specyfikacjami.

CHMP uznał zagadnienie za rozwiązane.

Lista nierozwiązanych problemów – pytanie 3: Do wnioskodawcy zwrócono się o przedstawienie dodatkowych parametrów farmakokinetycznych dla produktu badanego i referencyjnego ocenionych podczas nowego badania dotyczącego równoważności biologicznej, takich jak odstęp czasu i % ekstrapolowanego AUC.

Wnioskodawca przedstawił ocenę odstępów czasowych i % ekstrapolowanego AUC. Ponadto przedstawiono dane dotyczące parametrów farmakokinetycznych z badania 2009-2106. Wnioskodawca wykazał, że liczba pacjentów ze zwiększonym % ekstrapolowanego AUC była bardzo niska i zmienność obu parametrów była bardzo wysoka.

CHMP uznał, że ocena procentu ekstrapolowanego AUC wykazywała całkowicie odpowiedni okres, po którym pobierano próbki/punkty czasowe pobierania próbek. Ocena odstępów czasowych wykazała niemające znaczenia klinicznego różnice dotyczące opóźnienia wchłaniania pantoprazolu z obu preparatów. Ostatecznie oba wyniki zostały uznane za całkowicie akceptowalne.

PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII

Zważywszy, że:

CHMP uznał za przekonujące uzasadnienia dotyczące projektu badania w odniesieniu do:

- planu pobierania próbek;
- określenia kryteriów definiowania wyników skrajnych;
- wyników badania potwierdzającego, testów rozpadu i wyników długoterminowej stabilności zamrożonego osocza;

CHMP uznaje, że wykazano równoważność biologiczną pomiędzy preparatem badanym i oryginalnym, także w warunkach po posiłku.

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na warunkach podanych w aneksie IV. Zatwierdzona charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są ostatecznymi wersjami ustalonymi podczas procedury grupy koordynującej, zamieszczonymi w aneksie III dla preparatu Pantoprazole Bluefish pod różnymi nazwami (zob. aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

W ramach działań Grupy Koordynacyjnej przyjęto obowiązującą ostateczną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta.

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WARUNKI DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wnioskodawca zobowiązał się do uaktualnienia charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zgodnie z wynikiem trwającej procedury harmonizacji ChPL na podstawie art. 30 dyrektywy 2001/83/WE z referencyjnym produktem leczniczym Protium pod różnymi nazwami.