

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM(EN), STÄRKE(N) DES/DER
ARZNEIMITTEL(S), ART(EN) DER ANWENDUNG, DES(DER) ANTRAGSTELLER(S) /
INHABER(S) DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat EU/EWR</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Name (Phantasie- bezeichnung)</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungs- form:</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Tschechische Republik	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4		Prokanazol	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Lettland		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Litauen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanaz	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Polen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Slowakei		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen
Slowenien		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prag 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Hartkapseln	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR PROKANAZOL UND DAMIT VERBUNDENE BEZEICHNUNGEN (SIEHE ANHANG I)

Itrakonazol ist ein Antimykotikum, das gegen Infektionen durch Dermatophyten, Hefen, Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis und verschiedene anderen Hefen und Pilze wirkt. Die orale Bioverfügbarkeit von Itrakonazol ist am höchsten, wenn die Kapseln unmittelbar nach einer vollständigen Mahlzeit eingenommen werden. Die maximalen Plasmaspiegel werden innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Einer der Metaboliten ist Hydroxyitrakonazol, das *in vitro* eine mit Itrakonazol vergleichbare antimykotische Wirkung besitzt.

Das Arzneimittel wurde im Referenzmitgliedstaat gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen und der Antrag wurde in den betroffenen Mitgliedstaaten im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung gestellt. Zwischen den betroffenen Mitgliedsstaaten blieben Meinungsverschiedenheiten bezüglich der Bioäquivalenz von Prokanazol mit dem Originalpräparat bestehen, da keine Einigkeit im Hinblick auf die Quantifizierungsgrenzen (LOQ) von Itrakonazol, die Validierung der Berechnungsmethoden des C_x/λ_z -Verhältnisses (wobei C_x ist letzte auswertbare Konzentration und λ_z die letzte exponentielle Eliminationskonstante ist) und die Begründung von Werten einer Rest-AUC über 20 % der Gesamt-AUC erzielt werden konnte. Daher wurde der CHMP befasst und es wurde eine Fragenliste erstellt:

Die Antragsteller wird gebeten, die Ergebnisse der vorgelegten Bioäquivalenzstudie zu begründen, im Wesentlichen die Berechnung von AUC_{inf} und λ_z (letzte exponentielle Eliminationskonstante), und alle Daten zur AUC_t vorzulegen. Die Berechnung von AUC_{inf} und λ_z könnte durch die Tatsache beeinflusst sein, dass die Eliminationsphase bei einigen Probanden nicht erreicht wurde, hauptsächlich aufgrund der willkürlichen Annahme der Quantifizierungsgrenze (LOQ). Außerdem wurde bei bestimmten Probanden (wie aus den vorgelegten Daten hervorgeht) die Terminalphase von C_{max} hergeleitet.

Der Antragsteller erklärte, dass, da die Methode zur Berechnung der Fläche unter der Kurve nicht in der europäischen Leitlinie (EMA) beschrieben ist, die in der FDA-Leitlinie (Seite 9, Abschnitt III.A.8c) beschriebene Methode verwendet wurde. Dazu wurde die Software WinNonlin verwendet, die auf dem Modul NCA („Nicht-Kompartiment-Analyse“) beruht. Der zur Berechnung der „*letzten exponentiellen Eliminationskonstante*“ verwendete Algorithmus im NCA-Modul basiert auf der Regressionsmethode der kleinsten Quadrate und der Anpassung durch den Determinationskoeffizienten (R^2) als Funktion der Anzahl der in den Berechnungen verwendeten Zeitpunkte. Der Antragsteller lieferte zudem alle verschiedenen pharmakokinetischen Parameter, unter anderem die Fläche unter der Kurve bis zur letzten quantifizierten Konzentration (AUC_t).

Im Hinblick auf die Anmerkung, dass bei einigen Probanden die Eliminationsphase nicht erreicht wurde, erklärte der Antragsteller, dass bei der Beurteilung, ob ein Proband die Eliminationsphase erreicht hat, die Zeitpunkte der Probennahme im Versuch und die erzielten Konzentrationswerte zu berücksichtigen sind. Desgleichen ist es wichtig, die letzte quantifizierte Konzentration im Vergleich mit dem Wert der unteren Quantifizierungsgrenze (LLOQ) zu berücksichtigen. Wie im Studienprotokoll dargelegt, beträgt die Eliminationshalbwertzeit des Arzneimittels etwa 26 Stunden. In der Studie des Antragstellers lagen die mittleren Ergebnisse dieses pharmakokinetischen Parameters bei 19,3 Stunden für das Referenzarzneimittel und 19,0 Stunden für das Prüfarzneimittel. Daher entspricht die Wahl des letzten Probennahmepunkts bei +96 Stunden mehr als 3 Halbwertzeiten (gemäß der theoretischen apriorischen Information) bzw. mehr als 5 Halbwertzeiten (gemäß dem in der Studie erhaltenen Versuchswert). In nahezu allen Fällen (65/70) lagen die erhaltenen Werte nicht über dem Dreifachen der LLOQ und in keinem Fall lag die letzte quantitativ bestimmte Probe über dem Vierfachen der LLOQ. Der Antragsteller fügte Daten zu C_{last} bei, er legte die letzte quantifizierte Konzentration für jeden Probanden und jede Formulierung sowie die individuellen semilogarithmischen pharmakokinetischen Darstellungen vor.

Was die willkürliche Annahme der untere Quantifizierungsgrenze anbelangt (LLOQ), war der Antragsteller der Auffassung, die LLOQ stehe im Einklang mit den empfohlenen FDA-Anforderungen bezüglich „Messwert verglichen mit Leerwert“ und „Genauigkeit und Richtigkeit“. Der Antragsteller argumentierte, dass die Erfüllung beider Bedingungen bestätigt sei und die Richtigkeit geschätzt werden könne. Der Antragsteller legte beide Werte (Präzision und Richtigkeit) für beide Arzneimittel (Hydroxyitrakonazol und Itrakonazol) aus den 6 erhaltenen Chromatogrammen vor.

Was die bei manchen Probanden von der C_{max} hergeleitete Terminalphase anbelangt, könnte dies Anlass zu Bedenken geben, wenn es sich bei der angewendeten pharmakokinetischen Auswertung um eine Kompartiment-Analyse handelt, da es vermuten lassen würde, dass es in diesen Fällen, verglichen mit den anderen Fällen, keine schnelle Verteilungsphase gab. Bei der angewandten pharmakokinetischen Analyse handelte es sich gemäß den Empfehlungen der Zulassungsbehörden um eine modellunabhängige Nicht-Kompartiment-Analyse. Mit diesem Verfahren wird aus den Versuchsdaten die Regression mit der besten Anpassung erhalten, um eine zuverlässige Schätzung der Eliminationskonstante und damit der daraus abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter zu ermöglichen.

Der CHMP war der Auffassung, dass es sich bei den angewandten Methoden zur Berechnung der AUC_t und AUC_{inf} und der „letzten exponentiellen Eliminationskonstante“ um allgemein akzeptierte Standardmethoden handele, und stellte fest, dass die angeforderten Daten bereitgestellt wurden, wobei mindestens 3 Datenpunkte für die Schätzung der Eliminationsphase verwendet wurden. Im Übrigen beträgt die Eliminationshalbwertzeit von Itrakonazol ca. 26 Stunden und es wurden Blutproben über mindestens dem 3fachen Zeitraum der Eliminationshalbwertzeit entnommen. Itrakonazol weist in Folge der langen Eliminationshalbwertzeit einen relativ langen t_{max} (ca. 6 h) auf, die Schätzung der AUC betrug jedoch mindestens das 4fache von t_{max} , was darauf hindeutet, dass bei diesen Probanden das Arzneimittel aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wurde und dass das Verhalten des Arzneimittels im Körper nicht von Unterschieden zwischen den beiden Formulierungen abhängt.

Jedoch stellte der CHMP fest, dass der Antragsteller die Quantifizierungsgrenzen nicht korrekt bestimmt habe und keine detaillierten Informationen zur Wahl der Punkte für die Berechnung der Terminalphase und auch nicht für die gewählten Punkte für die individuellen Profile und Abschnitte vorgelegt habe. Daher ist nicht bekannt, wie die Terminalphase und die Restfläche berechnet wurden. Das Problem liegt daher nicht nur bei den fünf Probanden der Originalakte sondern auch im Fehlen von pharmakokinetischen Berechnungen. Der CHMP äußerte Zweifel an der Qualität der LOQ, stellte das Fehlen von zusammenfassenden Spezifikationen fest und schloss, dass ähnliche Probleme bezüglich der Restfläche neben den fünf bereits identifizierten Probanden wahrscheinlich auch weitere Probanden betreffen. Es wurden Werte für die pharmakokinetischen Parameter vorgelegt, jedoch ohne eine Dokumentation der Berechnung, so dass eine Prüfung nicht möglich ist. Der Probennahmeplan sollte die Plasmakonzentrations-Zeitkurve über einen ausreichen langen Zeitraum abdecken, so dass eine zuverlässige Schätzung des Ausmaßes der Exposition möglich ist, was erreicht wird, wenn die AUC_t mindestens 80 % der AUC_{∞} ausmacht. Es wurden keine stichhaltigen Argumente geliefert, die das Fehlen von glaubwürdigen pharmakokinetischen Berechnungen rechtfertigen würden, da der in der Analysemethode verwendete LOQ-Wert nicht durch einen Validierungsprozess bestimmt wurde sondern willkürlich auf 5 ng/ml (den niedrigsten Kalibrator) festgesetzt wurde. Wenn die tatsächliche LOQ der Methode wesentlich niedriger als die angenommene ist, kann dies zu einem größeren Fehlerfaktor führen, insbesondere für die Bestimmung der Terminalphase von extrapolierte Kurve und Restfläche. Der Konfidenzintervallbereich für die Gesamtfläche und Restfläche kann die Glaubwürdigkeit der Berechnungen weder erklären noch verbessern, insbesondere weil keine Schätzpunkte vorgelegt wurden. Die Richtigkeit der Schätzpunktberechnungen konnte nicht beurteilt werden, und es gibt keine Zusammenfassung der Spezifikationsberechnungen für die Varianzanalyse und die Intra- und Intervariabilität, individuelle Verhältnisse und Unterschiede für pharmakokinetische Parameter. Der CHMP gelangt zu der Auffassung, dass das Fehlen von Schätzungen einer kinetischen Parameteranalyse die korrekte Datenbeurteilung beeinträchtigt.

Schließlich lieferte der Antragsteller keine ausreichenden Informationen zum Stichprobenumfang, der Güte des Tests und den Koeffizienten der Inter- und Intravariabilität. Einige Variabilitätskoeffizienten und Daten zur Variabilität der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der Ausgangssubstanz wurden vorgelegt, aber der Ursprung konnte nicht ermittelt werden. Aufgrund dieser erheblichen Bedenken und fehlenden Dokumentation konnte der CHMP Prokanazol nicht als bioäquivalent zum Referenzarzneimittel anerkennen und kam zu dem Schluss, dass weitere Daten benötigt werden, bevor ein Gutachten erstellt werden kann. Daher erstellte der CHMP eine Liste von ausstehenden Punkten:

1. *Bitte erstellen Sie Berechnungen von folgenden Parametern nach Beseitigung der Probanden mit Werten unter der LOQ: a. AUC_{inf}; b. AUC_t; c. C_{max}*
2. *Bitte stellen Sie die Rohdaten aller in die Berechnungen eingegangenen Probanden zur Verfügung.*

Der Antragsteller legte C_{max}-, AUC_t- und AUC_{inf}-Werte für alle Probanden vor und erklärte, dass das Studiendesign Probennahmezeitpunkte in der Resorptions- und späten Eliminationsphase umfasste, so dass auch Ergebnisse verwendet werden, die die Quantifizierungsgrenze nicht überschreiten. In Folge dessen hatten alle oder fast alle Probanden einen oder mehrere Entnahmepunkte mit Werten unter der Quantifizierungsgrenze (BLQ). Proband Nr. 24 wies eine verminderte Resorption auf, mit 52 % der Entnahmepunkte BLQ, und nur einen Entnahmepunkt mit quantifizierbaren Werten von der Spitzenkonzentration. Dies bedeutet, dass WinNonlin den Anteil der Fläche gegen unendlich nicht berechnen kann und die AUC_{inf} somit fehlt. Das Analysezentrum gibt nur dann numerische Werte aus, wenn die Konzentration nicht BLQ ist, also sind mit diesen Ergebnissen keine Berechnungen möglich. Eine detailliertere Analyse der quantifizierbaren Bestimmungen deutete darauf hin, dass im Falle des Referenzarzneimittels 4 der 9 Konzentrationen keine Werte über dem 4fachen der LOQ erreichten und keine dieses Niveau für das Prüfarzneimittel erreichte. Daher ist es nicht möglich, eine AUC mit einem Minimum an Robustheit zu berechnen. In der Literatur wurde eine interindividuelle Variabilität der Serumkonzentrationen nach oraler Gabe von Itrakonazol beschrieben, diese ist bei der Kapselformulierung am augenfälligsten (bis zu 15fache Abweichungen). Daher wurden die pharmakokinetischen Resultate und Bioäquivalenzergebnisse mit allen Daten analysiert, die von 35 der 36 in die Studie aufgenommenen Probanden erhalten wurden. Proband Nr. 24, der eindeutig ein atypisches Resorptionsmuster aufwies, das die Beurteilung der Fläche unter der Kurve verhinderte, wurde ausgesondert. Die Konfidenzintervalle und der Wert der relativen Bioverfügbarkeit für die 3 Parameter C_{max}, AUC_t und AUC_{inf} wurden vorgelegt. Der Antragsteller lieferte außerdem die Rohdaten für alle Probanden wie vom CHMP gefordert.

Der CHMP stellte fest, dass keine Werte unter der geschätzten LOQ von 5 ng/ml verwendet wurden und dass der letzte Wert über der LOQ für die Schätzung von AUC_{inf} herangezogen wurde. Es mussten keine Probanden wegen Missinterpretation oder falscher Verwendung von Werten unter der LOQ ausgeschlossen werden. Weiterhin legte der Antragsteller die berechneten 90 %-Konfidenzintervalle für alle 36 Probanden und unter Ausschluss von Proband 24 vor. Der CHMP rechnete die 90 %-Konfidenzintervalle nach und erhielt vergleichbare Ergebnisse wie diejenigen, die vom Antragsteller vorgelegt wurden. Daher kann eine Bioäquivalenz für die 35 Probanden, die in die Analyse aufgenommen wurden, als nachgewiesen angesehen werden. Allerdings ist ein Ausschluss von Proband 24 wegen niedriger Itrakonazol-Plasmakonzentrationen inakzeptabel. Gemäß dem Frage- und Antwort-Dokument der CHMP EWP-PK-Subgruppe zur Leitlinie über die Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz ist ein Ausschluss von Daten nicht gerechtfertigt und kann auf der Basis der statistischen Auswertung oder allein aus pharmakokinetischen Gründen nicht hingenommen werden, da zwischen Effekten der Formulierung und pharmakokinetischen Effekten nicht unterschieden werden kann. Akzeptable Begründungen für den Ausschluss von pharmakokinetischen Daten oder den Ausschluss eines Probanden wären Prüfplanverletzungen, die aber in dieser Studie nicht beobachtet wurden. Werden die Daten für Proband 24 mit einbezogen, kann keine Bioäquivalenz nachgewiesen werden, da die 90 %-Konfidenzintervalle für AUC und C_{max} außerhalb der normalen Akzeptanzkriterien von 80 % – 125 % liegen. Somit wird das potenzielle schwerwiegende Risiko für die öffentliche Gesundheit aufgrund von fehlender Bioäquivalenz nicht ausgeräumt. Auf der Grundlage der Gesamtheit der Daten von allen 36 Probanden wurde eine Bioäquivalenz nicht nachgewiesen, daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Generikum als negativ eingestuft.

GRÜNDE FÜR EIN NEGATIVES GUTACHTEN

Der CHMP kam zu der Auffassung, dass die Bioäquivalenz zwischen dem Prüfarzneimittel und dem Referenzarzneimittel nicht ausreichend nachgewiesen wurde und dass das Prüfarzneimittel aus diesen Gründen für die beantragten Anwendungsgebiete nicht zugelassen werden sollte.

In Erwägung folgender Gründe:

- der CHMP war der Auffassung, dass die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen werden konnte,
- der Ausschluss eines abweichenden Probanden wird nicht akzeptiert, da die Daten in ihrer Gesamtheit ausgewertet werden müssen,
- das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Generikums Prokanazol wird als negativ betrachtet –

hat der CHMP die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Prokanazol und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) in den betroffenen Mitgliedstaaten und das Aussetzen der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Referenzmitgliedstaat empfohlen, in dem das Produkt derzeit zugelassen ist.

ANHANG III

BEDINGUNGEN FÜR DIE AUFHEBUNG DES AUSSETZENS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die vom Referenzmitgliedstaat koordinierten nationalen zuständigen Behörden müssen gewährleisten, dass folgende Auflagen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss das Ergebnis einer ordnungsgemäß durchgeführten Bioäquivalenzstudie gemäß dem Frage- und Antwort-Dokument der CHMP EWP-PK-Subgruppe zur Leitlinie über die Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz einreichen.