

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKEN
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DES ANTRAGSTELLERS, DES
INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat (EU/EWR)</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie)bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsfor m</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Deutschland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Deutschland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Deutschland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKREICH		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKREICH		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Niederlande	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKREICH		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Weichkapsel	Zum Einnehmen
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat (EU/EWR)</u>	<u>Pharmazeutischer Unternehmer</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>(Phantasie)bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsfor m</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Schweden		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKREICH	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE VERSAGUNG

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON CICLOSPORIN IDL

Ciclosporin ist ein Calcineurinhemmer und damit ein Immunsuppressivum. Ciclosporin ist indiziert bei Transplantationen (z. B. Prävention oder Behandlung der Abstoßung allogener Organtransplantation, Knochenmarktransplantation, Graft-versus-Host-Disease) und bei Autoimmunerkrankungen (z. B. nephrotisches Syndrom, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, atopische Dermatitis).

Das in Deutschland zugelassene Referenzarzneimittel ist Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Die Schlüsselergebnisse aus dem Dossier zur Unterstützung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind nachstehend aufgeführt.

Variable	Nüchtern Punktschätzung (%) für Testarzneimittel/ Referenzarzneimittel (90 % CI)	Nach Mahlzeit Punktschätzung (%) für Testarzneimittel/ Referenzarzneimittel (90 % CI)
AUC _(0-inf) (ng.h.ml)	95,1 (92,2, 97,9)	109,6 (103,2, 116,3)
C _{max} (ng/ml)	88,2 (84,1, 92,4)	122,5 (108,9, 137,8)

In dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (NL/H/1402/001-003/MR) wurde auf Bedenken im Hinblick auf ein potentielles schweres Risiko für die öffentliche Gesundheit hingewiesen und folgende Begründung gegeben: Die Bioäquivalenz wurde nicht hinreichend nachgewiesen.

Der CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel) übermittelte dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der Expertengruppe für Pharmakokinetik der Arbeitsgruppe für Wirksamkeit (EWP) eine Liste mit Fragen für eine Konsultation zu folgenden Punkten:

1) Die erste Frage des CHMP lautete, ob für die Bewertung der Bioäquivalenz unter Nüchternbedingungen ein normaler (80-125 %) oder enger gefasster (90-111 %) Akzeptanzbereich angewendet werden sollte, wenn man bedenkt, dass Ciclosporin als hochvariables Arzneimittel (highly variable drug) mit schmaler therapeutischer Breite zu betrachten ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen antwortete, dass Ciclosporin trotz der Tatsache, dass es ein hochvariables Arzneimittel ist, nicht als Arzneimittel mit schmalen therapeutischen Index (Narrow Therapeutic Index, NTI) zu betrachten ist, weil die klinischen Beweise für eine solche Einstufung fehlen.

Die Einstufung von Ciclosporin als NTI-Arzneimittel könnte auf der Grundlage der mit seiner Anwendung oder mit der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen vorgenommen worden sein.

Die Anzahl von Nebenwirkungen kann u.U. mit der großen Variation der Blutkonzentrationen des Referenzarzneimittels zusammenhängen, zu der es kommt, wenn das Arzneimittel ungeachtet der Mahlzeiten und ohne Anweisungen im Hinblick auf die Nahrungsaufnahme eingenommen wird. Dies kann zu großen Schwankungen der Blutkonzentrationen führen, da nachgewiesen wurde, dass die Aufnahme von Nahrung einen sehr negativen Effekt auf die Resorption (bis zu 30 % Reduzierung von C_{max} und 15 % Reduzierung von AUC) des Referenzarzneimittels hat. Der Nahrungseffekt auf die Blutkonzentrationen, die große Variation der Blutspiegel und die resultierenden Nebenwirkungen könnten durchaus andere Gründe für die Einstufung des Referenzarzneimittels als NTI-Arzneimittel sein.

Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte der normale Akzeptanzbereich von 80-125 % angewendet werden, selbst wenn Ciclosporin als NTI-Arzneimittel betrachtet werden müsste.

Der CHMP stimmte dem Standpunkt der Expertengruppe für Pharmakokinetik der EWP zu, dass für AUC ein enger gefasster (90-111 %) Akzeptanzbereich angewendet werden sollte, falls Ciclosporin als Arzneimittel mit schmalem therapeutischen Index betrachtet wird.

Der CHMP bestätigte, dass eine Berechnung des therapeutischen Index (TI) nicht für Ciclosporin gemeldet wurde, war aber mit der Erklärung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass der Index auf dem Nebenwirkungsprofil beruht, nicht einverstanden.

Da Ciclosporin im Rahmen der klinischen Transplantationsversorgung in hohen Dosen und über lange Zeiträume verabreicht wird, bezieht sich der CHMP bei der Rechtfertigung, dass Ciclosporin ein NTI-Arzneimittel ist, auf diese Indikation. Diese Rechtfertigung beruht sowohl vom Standpunkt der Wirksamkeit als auch vom Standpunkt der Sicherheit auf klinischen Beurteilungen, und zwar wie folgt:

- Im Hinblick auf Wirksamkeit kann die Nichterreichung therapeutischer Spiegel verheerende Folgen haben, und deshalb heißt es ganz klar in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), dass das Monitoring der Blutspiegel während der Behandlung mit Ciclosporin und bei der Umstellung auf eine andere Formulierung unbedingt erforderlich ist.
- Das Sicherheitsprofil von Ciclosporin ist ebenfalls von entscheidender Bedeutung. Therapeutisches Monitoring der Nieren- und Leberfunktionen und des Blutdrucks ist unbedingt erforderlich, da Nebenwirkungen als sehr häufig berichtet werden und bei einer Transplantatpopulation klinisch verheerend sein können.

2) Die zweite Frage des CHMP lautete, ob derselbe Akzeptanzbereich (entweder normal oder enger gefasst) sowohl für AUC als auch für C_{max} angewendet werden sollte.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen antwortete, dass es keinen überzeugenden Grund zu geben scheint, warum der Bereich (80-125 %) für C_{max} und AUC unterschiedlich sein sollte. Unterschiede bei C_{max} wurden für weniger wichtig erachtet, weil ein Spitzenspiegel nur für einen kurzen Zeitraum aufrechterhalten wird, während AUC die Gesamtexposition gegenüber dem Arzneimittel darstellt, es wurde jedoch die Auffassung vertreten, dass der normalerweise übliche Bereich angewendet werden sollte.

Der CHMP vertrat folgende Ansicht: Da Ciclosporin ein NTI-Arzneimittel ist, würde die Verschmälerung des CI-Bereichs auf 90-111 % das Risiko für Über- oder Unterexposition minimieren. Bei Anträgen auf Zulassung eines Generikums (generic application) werden außer der Bioäquivalenz keine weiteren Daten bewertet, und deshalb sollte sich die Zulassung auf das Vertrauen gründen, dass ein solches Risiko durch Verschmälerung des Konfidenzintervalls (CI) maximal reduziert ist. Dieser schmale Bereich sollte sowohl für AUC als auch für C_{max} gelten, da Werte außerhalb des Bereichs bei jedem der beiden Parameter unerwünschte Folgen für Wirksamkeit und/oder Sicherheit haben können.

In der für „Nüchternbedingungen“ vorgelegten Bioäquivalenzprüfung erfüllt das 90%-Konfidenzintervall für C_{max} nicht die enger gefassten Akzeptanzkriterien von 90-111 %.

3) Der dritte von dem CHMP vorgebrachte Punkt lautete, ob nach fettreicher Mahlzeit derselbe Komplex von Anforderungen für die Bewertung von Bioäquivalenz angewendet werden sollte. Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte bei Studien mit fettreicher Mahlzeit gewöhnlich derselbe Komplex von Anforderungen angewendet werden. Für Ciclosporin IDL wurde wie folgt argumentiert: Weil die zwischen dem Testarzneimittel und dem Referenzarzneimittel bei fettreicher Mahlzeit beobachteten Unterschiede nicht auf das Testarzneimittel, sondern auf den sehr tief greifenden Effekt der Nahrung auf die Blutspiegel des Referenzarzneimittels zurückzuführen waren, traten keine Sicherheitsbedenken auf, und die obere 90%-Konfidenzgrenze für den Vergleich von C_{max} (137 %) war annehmbar (siehe 4 unten).

Die Expertengruppe für Pharmakokinetik der EWP empfahl, dass sowohl im Nüchternzustand als auch nach Mahlzeit dieselben Anforderungen für die Bioäquivalenz gelten sollten, da Ciclosporin sowohl mit als auch ohne Mahlzeit verabreicht werden kann. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die festgestellten Bioäquivalenzdaten nicht angemessen waren, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen. Insbesondere lag die obere Konfidenzgrenze für den Vergleich von C_{max} sogar außerhalb des Standardakzeptanzbereichs.

4) Die vierte Frage des CHMP betraf den Effekt der Nahrung auf Ciclosporin.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) für Sandimmun Optoral erlaubt die Verabreichung unabhängig von den Mahlzeiten, und dies zeigt, dass der bekannte Nahrungseffekt auf Ciclosporin (ca. 26 % Reduzierung von C_{max} und 15 % Reduzierung von AUC) nicht für klinisch relevant gehalten wird. Angesichts dieses Sachverhaltes lautete die Frage, ob ein reduzierter Nahrungseffekt auf die Pharmakokinetik von generischem Ciclosporin für einen „Antrag auf Zulassung eines Generikums“ (generic application) als annehmbar betrachtet werden könnte, und zwar selbst für den Fall, dass dadurch die vorgegebenen Akzeptanzkriterien (z. B. 80-125 %) für den Schluss auf die Bioäquivalenz nach Mahlzeit (in diesem Fall mit einem 90%-CI für C_{max} von 1,09-1,37) nicht eingehalten werden.

Der Inhaber der Genehmigung antwortete, dass der reduzierte Nahrungseffekt auf die Pharmakokinetik von generischem Ciclosporin im Vergleich zu der Innovatorformulierung als Vorteil gegenüber dem Referenzarzneimittel und als zwingendes Argument für die Akzeptanz des generischen Ciclosporins gesehen werden könnte. Darüber hinaus wird in der Leitlinie für Transplantatpatienten (University of Southern California-Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program - Herz-Thorax-Chirurgie- und Pankreastransplantat-Programm der University of Southern California) empfohlen, Ciclosporin wegen der besseren Resorption durch den Magen vor dem Essen einzunehmen. In der klinischen Routinepraxis wird Therapeutisches Drug-Monitoring zur Kontrolle und Überwachung der Sicherheit durchgeführt.

Die Expertengruppe für Pharmakokinetik der EWP, die von dem CHMP konsultiert wurde, vertrat die Ansicht, dass in der klinischen Praxis oft empfohlen wird, Ciclosporin im Hinblick auf die Mahlzeiten nach einem standardisierten Schema einzunehmen. Deshalb empfahl sie, dass ein generisches Ciclosporin-Arzneimittel sowohl im Nüchternzustand als auch nach Mahlzeit zu dem Originalprodukt bioäquivalent sein sollte.

Der CHMP bestätigte, dass der bei Ciclosporin IDL festgestellte Nahrungseffekt geringer ist als der Effekt auf das Innovatorprodukt, und dass dies für ein Arzneimittel, das mit oder ohne Mahlzeit verabreicht werden kann, möglicherweise einen Vorteil darstellt. Da jedoch andere Daten fehlen, kann für den Zustand nach Mahlzeit nicht bestätigt werden, dass das Testarzneimittel bioäquivalent ist und deshalb dieselbe Wirksamkeit und dasselbe Sicherheitsprofil wie der Innovator hat.

Das Verfahren umfasste auch eine mündliche Anhörung, bei der die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ihre Ansichten darlegten, dass:

- die klinische evidenzbasierte Einstufung von Ciclosporin als NTI-Arzneimittel noch fehlt, schwer zu berechnen ist und nur auf den Nebenwirkungen basiert, für die bereits eine Erklärung gegeben wurde,
- sich das 90%-CI auf die Populationseffekte bezieht, während in der klinischen Praxis die große intraindividuelle Variabilität für die variablen Ciclosporin-Blutspiegel von entscheidender Bedeutung ist und deshalb selbst bei dem Marktführer durch häufige Bestimmung der minimalen Plasmakonzentration überwacht wird, und diese routinemäßig durchgeführten Bestimmungen auch die Möglichkeit bieten, Abweichungen von den 10% oder den 20% sofort zu korrigieren.

Es gibt in der Tat neue Daten, die darauf schließen lassen, dass geeignetes therapeutisches Monitoring die Inzidenz akuter Abstoßung bei De-novo-Transplantatempfängern drastisch reduzieren und chronische Abstoßung und Sekundäreffekte bei Transplantatpatienten unter Erhaltungstherapie verbessern kann, da für Ciclosporin die Inter- und Intraindividuelle Variabilität bei Patienten gegenwärtig problematischer ist als die therapeutische Breite.

Der CHMP war nach der mündlichen Anhörung der Meinung, dass die Daten und die vorgebrachte Rechtfertigung nicht ausreichend waren, die Bioäquivalenz zwischen dem Testarzneimittel und dem Originalprodukt zu bestätigen.

Der CHMP erhielt seine Schlussfolgerung aufrecht, dass die Bioäquivalenz von Ciclosporin IDL zu dem Originalprodukt nicht hinreichend nachgewiesen wurde, und zwar weder unter Nüchternbedingungen noch nach Mahlzeit.

ÜBERPRÜFUNG DES GUTACHTENS DES AM 23. APRIL 2009 ANGENOMMENEN CHMP

Zusammenfassung der Gründe für die Überprüfung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entschied sich, Widerspruch einzulegen, und leitete eine Überprüfung des Gutachtens des CHMP aus folgenden Gründen ein:

Nach Ansicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zeigen die aus den Bioäquivalenzstudien stammenden Daten, dass das Ciclosporin-Testarzneimittel in dem Bereich 90-111 % für die AUC und unter 111 % des Referenzarzneimittels für C_{max} in der Studie unter Nüchternbedingungen liegt, was die pharmakokinetischen Parameter ohne irgendeine Interaktion widerspiegelt. Die andere Studie nach Mahlzeit zeigte, dass Ciclosporin IDL weniger als das Novartis-Referenzarzneimittel Neoral von der Nahrung beeinflusst wurde. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte, dass diese Frage von den Zulassungsbehörden geklärt werden muss und bei der Bewertung der IDL-Testarzneimittel-Formulierung berücksichtigt werden sollte, da dies eine entscheidende Rolle für Sicherheitsaspekte spielen könnte, wobei bekannt ist, dass die Wirksamkeit in jedem Fall erhalten blieb, wie anhand der AUC-Ergebnisse aufgezeigt wurde.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untergliederte seine Argumentation in zwei Teile: Bioäquivalenz und sichere Umstellung sowie pharmazeutische Eigenschaften der Mikroemulsionen Sandimmune Optoral und Ciclosporin IDL.

Bioäquivalenz und sichere Umstellung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte eine Veröffentlichung von *The National Kidney Foundation* aus dem Jahr 1999 an, in der Bedenken im Hinblick auf Inäquivalenz für Immunsuppressiva von Transplantatorganen geäußert wurden und der Begriff „Critical-Dose Drug“ eingeführt wurde. Die Autoren betrachteten sowohl Ciclosporin als auch Tacrolimus als Critical-Dose Drug.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wies darauf hin, dass in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (SPC) von Sandimmune und Neoral angegeben wird, dass diese beiden Arzneimittel nicht bioäquivalent sind, jedoch ein Wechsel zwischen diesen beiden Arzneimitteln mit entsprechendem Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) erlaubt ist, und dies zeigt, dass die auf der Messung der Blutkonzentration beruhende Dosisanpassung von Ciclosporin eine allgemein übliche Praxis ist.

Der CHMP war der Meinung, dass eine solche Argumentation (Anwendung von TDM) nicht angewendet werden darf, um eine nicht vorhandene Bioäquivalenz für ein generisches Arzneimittel zu entschuldigen. Ein generisches Arzneimittel sollte in seiner Anwendung mit einem Originalpräparat austauschbar sein, ohne dass dazu irgendwelche Sondermaßnahmen erforderlich sind. Hier handelt es sich eindeutig nicht um ein Problem der Austauschbarkeit zwischen Sandimmune und seiner optimierten Formulierung Neoral, sondern um den nicht erbrachten Nachweis von Bioäquivalenz, denn dies ist ein generisches Verfahren.

Bioäquivalenz unter Nüchternbedingungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass für Ciclosporin IDL die Bioäquivalenz im Nüchternzustand in dem CI (80-125 %) nachgewiesen wurde. Die obere 90%-Konfidenzintervallgrenze für C_{max}, auf die bei Sicherheitsfragen geachtet werden sollte, liegt unter der für NTI-Arzneimittel akzeptierten Grenze (111 %). Der Inhaber der Genehmigung für das

Inverkehrbringen behauptete, dass diese Ergebnisse die Äquivalenz der Wirksamkeit ohne Sicherheitsprobleme unter Nüchternbedingungen zeigten.

Der CHMP stimmte nicht zu, dass keine Sicherheitsbedenken unter Nüchternbedingungen bestehen würden und befürwortete nicht die Verwendung asymmetrischer Konfidenzintervalle (CI). Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Bioäquivalenz unter Nüchternbedingungen nicht nachgewiesen wurde. Ferner legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Daten vor, aus denen ersichtlich ist, dass C_{max}-Werte außerhalb der Bioäquivalenzkriterien das Wirksamkeits-/Sicherheitsverhalten des Arzneimittels im Vergleich zu dem Referenzarzneimittel nicht verändern.

Bioäquivalenz nach Mahlzeit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte ebenfalls, dass die Bioäquivalenz nach Mahlzeit nicht nachgewiesen wurde, weil die Pharmakokinetik der Formulierung von Ciclosporin IDL bedeutend weniger von Nahrung beeinflusst wird als das Referenzarzneimittel.

Der CHMP stimmte im Prinzip zu, dass eine verminderte Sensitivität der Resorption von Ciclosporin gegenüber Nahrungsaufnahme als Vorteil angesehen werden könnte, aber ein generisches Arzneimittel sollte bioäquivalent sein und mit dem Originalpräparat auf der Basis von Bioäquivalenz austauschbar verwendet werden können, und dies ist nicht nachgewiesen worden.

Der CHMP prüfte auch die Daten, die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Pharmakinetik-Simulationen von Ciclosporinkonzentrationen bei Mehrfachgabe sowohl für das Referenz- als auch für das Testarzneimittel unter Nüchternbedingungen und nach Mahlzeit vorgelegt wurden. Die Daten zeigten, dass die bei jeder Formulierung unter den Bedingungen nach Mahlzeit versus Nüchternzustand ermittelte Variabilität für das Testarzneimittel viel niedriger ist als für das Referenzarzneimittel, obwohl sich die Fläche unter der Kurve nicht sehr unterscheidet.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte, dass das Monitoring von Blutkonzentrationen in dem speziellen Fall von Ciclosporin und aufgrund der interindividuellen Variabilität das wichtigste Kriterium darstellt, um Probleme der öffentlichen Gesundheit zu verhüten.

Der CHMP stellte fest, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Notwendigkeit von routinemäßigem TDM (Therapeutisches Drug-Monitoring) und der Verordnung von Ciclosporin durch erfahrene Ärzte betonte, diese Argumente aber die nicht vorhandene Bioäquivalenz für eine als Generikum des Referenzarzneimittels beantragte Verbindung nicht aufwiegen könnten.

Pharmazeutische Eigenschaften der Mikroemulsionen Sandimmune Optoral und Ciclosporin IDL

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab eine Zusammenfassung früherer Studien und zeigte dabei, dass die Größe der Emulsionströpfchen und gleichzeitige Nahrungsaufnahme einen Effekt auf die Resorption von Ciclosporin aus dem Dünndarm bei oraler Verabreichung ausüben, was u.U. Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter der Arzneimittel haben kann. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verglich Neoral und drei Chargen von Ciclosporin IDL. Daraus ergibt sich, dass die Größe der Emulsionströpfchen des Test- und des Referenzarzneimittels vergleichbar ist und der leichte Unterschied in der Partikelgröße die geringere Auswirkung von Nahrung auf die Resorption im Dünndarm erklären könnte. Die etwas kleinere Partikelgröße von Ciclosporin IDL sollte als ein Vorteil für die Resorption im Hinblick auf Nahrungsaufnahme betrachtet werden.

Der CHMP vertrat die Ansicht, dass die Größe der Partikel kein relevantes Argument ist, um einen breiteren Bioäquivalenzbereich für Ciclosporin zu akzeptieren. Dies mag zwar eine Erklärung für den verminderten Nahrungseffekt des Arzneimittels sein, liefert aber keinerlei zusätzliche Informationen für eine mögliche Zulassung von Ciclosporin IDL als ein zu einem Referenzarzneimittel bioäquivalentes Generikum.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Ciclosporin wird als NTI-Arzneimittel betrachtet, und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat dies in der Begründung für die Überprüfung akzeptiert.

Die vorgelegten Daten zeigten, dass der 90%-CI für C_{max} nach Mahlzeit ausserhalb des Standardakzeptanzbereichs (80-125%) lag und unter Nüchternbedingungen außerhalb des enger gefassten (90-111%) Akzeptanzbereichs lag und der entsprechende Wert für AUC den enger gefassten Akzeptanzbereich nach Mahlzeit überschreitet.

Der CHMP gelangte zu folgendem Schluss: Da die Bioäquivalenz nicht hinreichend nachgewiesen wurde, wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ beurteilt, und Ciclosporin IDL kann nicht für die Zulassung empfohlen werden.

Demzufolge erhält der CHMP sein Gutachten und den Bewertungsbericht vom 23. April 2009 aufrecht, dass die Bioäquivalenz gegenüber dem Originalprodukt nicht nachgewiesen wurde und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ciclosporin IDL als negativ beurteilt wird.

Der CHMP nahm ein abschließendes negatives Gutachten an und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen in den anderen betroffenen Mitgliedstaaten und die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen dort, wo das Arzneimittel derzeit zugelassen ist.

BEGRÜNDUNG DER VERSAGUNG

In Erwägung folgender Gründe

- Der Geltungsbereich des Befassungsverfahrens betraf die Bioäquivalenz (BE) des Generikums Ciclosporin IDL zu dem Originalprodukt.

Ciclosporin wird als „Critical-Dose Drug“ mit schmaler therapeutischer Breite betrachtet. Der Beweis für die Bioäquivalenz, der unter Nüchternbedingungen eng gefassten (90-111 %) Akzeptanzkriterien für AUC entspricht, im Nüchternzustand Standard (80-125 %)-Akzeptanzkriterien für C_{max} entspricht und nach Mahlzeit selbst Standardakzeptanzkriterien nicht entspricht, wird für unzureichend erachtet, um einen Schluss auf die Bioäquivalenz zu belegen.

Der CHMP hat die Versagung der Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den anderen betroffenen Mitgliedstaaten und die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Ciclosporin IDL dort, wo das Arzneimittel derzeit zugelassen ist, empfohlen.

ANHANG III

BEDINGUNGEN FÜR DIE AUFHEBUNG DES RUHENS DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Der Referenzmitgliedstaat (RMS), die Niederlande, wird die Daten einer neuen Bioäquivalenzstudie beurteilen. Sofern die folgenden Bedingungen erfüllt sind, kann die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufgehoben werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine neue Bioäquivalenzstudie mit und ohne Nahrungsaufnahme durchführen, die die Bioäquivalenz von Ciclosporin IDL bei einem strengeren Akzeptanzbereich (90-111 %) für das 90%-Vertrauensintervall nachweist.