

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ ΑΙΤΟΥΝΤΑ / ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ

Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)	Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας	Αιτών	(Επινοηθείσα) ονομασία	Περιεκτι κότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης
Βέλγιο		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Βέλγιο		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Βέλγιο		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Γερμανία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Γερμανία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Γερμανία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ιταλία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ιταλία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ιταλία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Κάτω Χώρες	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο, μαλακό	Από το στόμα
Κάτω Χώρες	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο, μαλακό	Από το στόμα
Κάτω Χώρες	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο, μαλακό	Από το στόμα
Ισπανία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ισπανία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ισπανία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο	Από το στόμα

<u>Κράτος μέλος (ΕΕ/ΕΟΧ)</u>	<u>Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας</u>	<u>Αιτών</u>	<u>(Επινοηθείσα) ονομασία</u>	<u>Περιεκτι κότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Σουηδία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Σουηδία		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ηνωμένο Βασίλειο		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ηνωμένο Βασίλειο		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	καψάκιο	Από το στόμα
Ηνωμένο Βασίλειο		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. ΓΑΛΛΙΑ	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	καψάκιο	Από το στόμα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ CICLOSPORIN IDL

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας καλσινευρίνης και ανήκει στην κατηγορία των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η κυκλοσπορίνη ενδείκνυται σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης (π.χ. πρόληψη ή θεραπεία εξαιτίας απόρριψης συμπαγών οργάνων ύστερα από μεταμόσχευση, μεταμόσχευση μυελού των οστών, νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή) και αυτοάνοσων νόσων (π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση, ατοπική δερματίτιδα). Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στη Γερμανία είναι το Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Στη συνέχεια παρατίθενται τα κύρια αποτελέσματα του φακέλου στήριξης της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Μεταβλητή	Υπό καθεστώς νηστείας Σημειακή εκτίμηση για το προϊόν δοκιμής (%) / προϊόν αναφοράς (διάστημα εμπιστοσύνης 90%)	Κατόπιν γεύματος Σημειακή εκτίμηση για το προϊόν δοκιμής (%) / προϊόν αναφοράς (διάστημα εμπιστοσύνης 90%)
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)

Κατά τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης (NL/H/1402/001-003/MR) διαπιστώθηκαν δυνητικοί σοβαροί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία εξαιτίας του ότι η βιοϊσοδυναμία δεν είχε καταδειχθεί επαρκώς.

Η CHMP απέστειλε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στην ομάδα εμπειρογνομόνων φαρμακοκινητικής της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα έναν κατάλογο ερωτημάτων προς διαβούλευση, στον οποίο περιλαμβάνονται τα ακόλουθα σημεία:

1) Το πρώτο ζήτημα που ήγειρε η CHMP ήταν εάν πρέπει να εφαρμοστεί ένα φυσιολογικό (80-125%) ή μικρότερο (90-111%) εύρος αποδοχής για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας υπό καθεστώς νηστείας, λαμβανομένου υπόψη ότι η κυκλοσπορίνη θεωρείται «φάρμακο υψηλής μεταβλητότητας» με μικρό θεραπευτικό εύρος.

Στην απάντησή του ο ΚΑΚ διευκρίνισε ότι η κυκλοσπορίνη, παρά το γεγονός ότι είναι «φάρμακο υψηλής μεταβλητότητας», δεν πρέπει να θεωρείται φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη, καθώς οι κλινικές αποδείξεις για μια τέτοιου είδους κατάταξη είναι ελλιπείς.

Η κατάταξη της κυκλοσπορίνης ως φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη πιθανώς να στηρίζεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου ή στη συντρέχουσα χρήση άλλων φαρμάκων.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να συνδέεται με την τεράστια διακύμανση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου αναφοράς στο αίμα οι οποίες παρατηρούνται όταν το φάρμακο λαμβάνεται χωρίς να δίνεται προσοχή στην πρόσληψη τροφής ή όταν έχουν δοθεί ελλιπείς οδηγίες σχετικά με την πρόσληψη τροφής. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές μεταβολές στις συγκεντρώσεις στο αίμα, καθώς έχει καταδειχθεί ότι η πρόσληψη τροφής έχει εξαιρετικά αρνητική επίδραση στην απορρόφηση (μείωση έως περίπου 30% της C_{max} και 15% μείωση της AUC) του προϊόντος αναφοράς. Η επίδραση της τροφής στις συγκεντρώσεις στο αίμα, οι μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων στο αίμα και οι επακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να θεωρηθούν ξεχωριστοί λόγοι χαρακτηρισμού του προϊόντος αναφοράς ως φαρμάκου μικρού θεραπευτικού δείκτη.

Σύμφωνα με την άποψη του ΚΑΚ, ακόμη και εάν η κυκλοσπορίνη θεωρηθεί φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη, πρέπει να χρησιμοποιηθεί το φυσιολογικό εύρος αποδοχής 80-125%.

Η CHMP συμφώνησε με την άποψη της ομάδας εμπειρογνομόνων φαρμακοκινητικής της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα ότι εάν η κυκλοσπορίνη θεωρηθεί φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη, τότε πρέπει να εφαρμοστεί μικρό εύρος αποδοχής (90-111%) για την AUC. Η CHMP αναγνώρισε ότι δεν έχει αναφερθεί υπολογισμός του θεραπευτικού δείκτη για την κυκλοσπορίνη αλλά διαφώνησε με τη δήλωση του ΚΑΚ ότι ο θεραπευτικό δείκτης βασίζεται στην εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επειδή η κυκλοσπορίνη χορηγείται σε υψηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα στο κλινικό περιβάλλον μεταμοσχεύσεων, η CHMP επικαλείται τη συγκεκριμένη ένδειξη για την τεκμηρίωση της κυκλοσπορίνης ως φαρμάκου μικρού θεραπευτικού δείκτη. Η εν λόγω τεκμηρίωση βασίζεται στις ακόλουθες κλινικές αξιολογήσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια:

- σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα, η μη επίτευξη των θεραπευτικών επιπέδων ενδέχεται να επιφέρει καταστρεπτικές επιπτώσεις και, ως εκ τούτου, δηλώνεται ρητά στην ΠΧΠ ότι η παρακολούθηση των επιπέδων στο αίμα είναι ζωτικής σημασίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη όπως και κατά την αλλαγή της θεραπείας σε άλλο σκεύασμα.

-Η εικόνα ασφάλειας της κυκλοσπορίνης είναι επίσης κρίσιμης σημασίας. Η παρακολούθηση κατά τη θεραπεία της νεφρικής λειτουργίας, της ηπατικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης είναι σημαντική, καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι πολύ συχνές και μπορούν να αποβούν καταστροφικές από κλινική άποψη σε πληθυσμό που υποβάλλεται σε μεταμόσχευση.

2) Το δεύτερο ερώτημα που έθεσε η CHMP ήταν εάν το ίδιο εύρος αποδοχής (είτε φυσιολογικό είτε μικρότερο) μπορεί να εφαρμοστεί τόσο για την AUC όσο και για την C_{max}.

Ο ΚΑΚ απάντησε ότι δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιος πειστικός λόγος για τον οποίο το εύρος (80-125%) θα έπρεπε να είναι διαφορετικό για την C_{max} και την AUC. Οι διαφορές στη C_{max} θεωρήθηκαν λιγότερο σημαντικές διότι η μέγιστη τιμή διατηρείται για μικρό μόνο χρονικό διάστημα, ενώ η AUC αντιπροσωπεύει τη συνολική έκθεση στο φάρμακο. Κρίθηκε ωστόσο ότι έπρεπε να χρησιμοποιηθεί το συμβατικό εύρος.

Η CHMP έκρινε ότι επειδή η κυκλοσπορίνη είναι φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη, ο περιορισμός του εύρους του διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ) σε 90-111% θα ελαχιστοποιούσε τον κίνδυνο υπερβολικής ή μειωμένης έκθεσης. Σε ό,τι αφορά τις γενόσημες εφαρμογές δεν αξιολογούνται άλλα δεδομένα πέραν της βιοϊσοδυναμίας και, ως εκ τούτου, η έγκριση πρέπει να βασίζεται στη βεβαιότητα ότι με τον περιορισμό του ΔΕ ο εν λόγω κίνδυνος ελαχιστοποιείται στον βέλτιστο δυνατό βαθμό. Αυτό το περιορισμένο εύρος πρέπει να ισχύσει τόσο για την AUC όσο και για τη C_{max}, καθώς οι εκτός εύρους τιμές για οιαδήποτε από τις δύο αυτές παραμέτρους μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες συνέπειες στην αποτελεσματικότητα και/ή την ασφάλεια.

Στην υποβληθείσα δοκιμή βιοϊσοδυναμίας “υπό καθεστώς νηστείας”, το διάστημα εμπιστοσύνης 90% για την C_{max} δεν πληροί τα αυστηρότερα κριτήρια αποδοχής 90-111%.

3) Το τρίτο ζήτημα που ήγειρε η CHMP ήταν εάν οι ίδιες απαιτήσεις πρέπει να εφαρμοστούν για την αξιολόγηση της βιοϊσοδυναμίας μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά.

Σύμφωνα με την άποψη του ΚΑΚ, σε περιπτώσεις διεξαγωγής μελετών μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά πρέπει κανονικά να εφαρμόζονται οι ίδιες απαιτήσεις. Για το ciclosporin IDL, υποστηρίχθηκε ότι επειδή οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ του προϊόντος δοκιμής και του προϊόντος αναφοράς μετά τη λήψη γεύματος δεν οφείλονταν στο προϊόν δοκιμής αλλά στην εξαιρετικά ισχυρή επίδραση της τροφής στα επίπεδα του αίματος στο προϊόν αναφοράς, δεν διατυπώθηκε κάποια ανησυχία σε σχέση με την ασφάλεια και το ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 90% για τη σύγκριση της C_{max} (137%) κρίθηκε αποδεκτό (βλ. 4 παρακάτω).

Η ομάδα εμπειρογνομόνων φαρμακοκινητικής της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα εξέφρασε την άποψη ότι επειδή η κυκλοσπορίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή, οι απαιτήσεις σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία πρέπει να είναι οι ίδιες τόσο υπό καθεστώς νηστείας όσο και μετά από γεύμα. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία βιοϊσοδυναμίας που

παρατηρήθηκαν ήταν ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας. Συγκεκριμένα, το ανώτερο όριο εμπιστοσύνης για τη σύγκριση της C_{max} βρισκόταν εκτός των τιμών ακόμη και του καθιερωμένου εύρους αποδοχής.

4) Το τέταρτο ζήτημα που έθεσε η CHMP αφορούσε την επίδραση της τροφής στην κυκλοσπορίνη. Η ΠΧΠ του Sandimmun Optoral επιτρέπει τη χορήγηση του σκευάσματος ανεξαρτήτως τροφής, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει συσχετισμός από κλινική άποψη με τις γνωστές επιδράσεις της τροφής στην κυκλοσπορίνη (μείωση κατά περίπου 26% της C_{max} και κατά 15% της AUC). Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, τέθηκε το ζήτημα εάν η μειωμένη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της γενόσημης κυκλοσπορίνης μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή για «γενόσημες εφαρμογές», ακόμη και στην περίπτωση που αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μη συμμόρφωση με τα προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής (π.χ. 80-125%) για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας μετά από γεύμα (σε αυτήν την περίπτωση με ΔΕ 90% για C_{max} μεταξύ 1,09-1,37).

Στην απάντησή του ο ΚΑΚ διευκρίνισε ότι η μειωμένη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της γενόσημης κυκλοσπορίνης σε σύγκριση με το αρχικό σκεύασμα θα μπορούσε να θεωρηθεί πλεονέκτημα έναντι του προϊόντος αναφοράς και ως πειστικό επιχείρημα για την αποδοχή του γενόσημου προϊόντος. Επιπλέον, στον οδηγό για ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση (Πανεπιστήμιο Νότιας Καλιφόρνιας – Πρόγραμμα καρδιοθωρακικής χειρουργικής και μεταμόσχευσης παγκρέατος) συνιστάται η κυκλοσπορίνη να λαμβάνεται πριν από τα γεύματα για την καλύτερη απορρόφηση από το στομάχι. Στη συνήθη κλινική πρακτική, η παρακολούθηση του φαρμάκου κατά τη θεραπεία πραγματοποιείται με σκοπό τον έλεγχο και την παρακολούθηση της ασφάλειας.

Η ομάδα εμπειρογνομόνων φαρμακοκινητικής της ομάδας εργασίας για την αποτελεσματικότητα, την οποία συμβουλευθήκε η CHMP, αναγνώρισε ότι στην κλινική πρακτική συνιστάται συχνά η κυκλοσπορίνη να λαμβάνεται με συγκεκριμένο τρόπο όσον αφορά την τροφή. Ως εκ τούτου, είναι της άποψης ότι ένα γενόσημο προϊόν κυκλοσπορίνης πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμο με το αρχικό προϊόν τόσο υπό καθεστώς νηστείας όσο και μετά από γεύμα.

Η CHMP αναγνώρισε ότι οι επιδράσεις της τροφής που παρατηρήθηκαν με το Ciclosporin IDL είναι μικρότερες από τις επιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το αρχικό προϊόν, καθώς και ότι αυτό μπορεί να αποτελεί πλεονέκτημα για ένα προϊόν που μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή. Ωστόσο, ελλείψει άλλων δεδομένων, δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ότι το προϊόν δοκιμής είναι βιοϊσοδύναμο όταν λαμβάνεται μετά από γεύμα και, συνεπώς, έχει την ίδια εικόνα αποτελεσματικότητας/ασφάλειας με το αρχικό προϊόν.

Η διαδικασία περιλάμβανε προφορική εξήγηση κατά την οποία ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι:

- οι κλινικές αποδείξεις για την κατάταξη της κυκλοσπορίνης ως φαρμάκου μικρού θεραπευτικού δείκτη είναι ακόμη ελλιπείς, δύσκολο να μετρηθούν και βασίζονται μόνον στις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες έχουν ήδη δοθεί εξηγήσεις
- το ΔΕ 90% σχετίζεται με τις επιδράσεις στον πληθυσμό, ενώ στην κλινική πρακτική η ουσιαστική δια-μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών είναι καθοριστικής σημασίας για τις διακυμάνσεις των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο παρακολουθούνται συχνά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα, ακόμη και στην περίπτωση χορήγησης του πλέον διαδεδομένου και επιτυχημένου φαρμάκου στην αγορά. Οι εν λόγω υπολογισμοί, οι οποίοι πραγματοποιούνται σε τακτική βάση, επιτρέπουν την άμεση διόρθωση της απόκλισης σε ποσοστό 10% ή 20%.

Πράγματι, υπάρχουν νέα δεδομένα τα οποία υποδηλώνουν ότι η κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη θεραπεία ενδέχεται να μειώσει δραστικά τη συχνότητα εμφάνισης οξείας απόρριψης σε de-novo λήπτες και να βελτιώσει τη χρόνια απόρριψη και τις δευτερεύουσες επιδράσεις στη φάση διατήρησης των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ενώ σε ό,τι αφορά την κυκλοσπορίνη η δια- και ενδο-μεταβλητότητα των ασθενών παρουσιάζει περισσότερα προβλήματα από τον θεραπευτικό δείκτη.

Μετά τις προφορικές εξηγήσεις, η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα και η τεκμηρίωση που παρουσιάστηκαν δεν ήταν επαρκή για την επιβεβαίωση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του αρχικού προϊόντος.

Η CHMP εμμένει στο συμπέρασμά της ότι η βιοϊσοδυναμία του Ciclosporin IDL με το αρχικό προϊόν δεν έχει καταδειχθεί επαρκώς ούτε μετά το γεύμα ούτε υπό καθεστώς νηστείας.

ΕΠΑΝΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΜΗΣ ΤΗΣ CHMP ΤΗΣ 25ΗΣ ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2009

Περίληψη των λόγων επανεξέτασης

Ο ΚΑΚ αποφάσισε να υποβάλει προσφυγή και κίνησε διαδικασία επανεξέτασης της γνώμης της CHMP για τους ακόλουθους λόγους:

Σύμφωνα με τον ΚΑΚ, βάσει των δεδομένων που προέκυψαν από τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, το υπό δοκιμή προϊόν κυκλοσπορίνης παρουσιάζει εύρος 90%-111% για την AUC και λιγότερο από 111% του προϊόντος αναφοράς για την C_{max} στη μελέτη υπό καθεστώς νηστείας, γεγονός που αντανακλά τις παραμέτρους φαρμακοκινητικής χωρίς καμία αλληλεπίδραση. Η άλλη μελέτη που διενεργήθηκε με λήψη του φαρμάκου κατόπιν γεύματος κατέδειξε ότι το Ciclosporin IDL επηρεάζεται λιγότερο από την τροφή σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς Neoral της Novartis. Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι το ζήτημα αυτό πρέπει να εξεταστεί από τις ρυθμιστικές αρχές και πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση της σύνθεσης του υπό δοκιμή προϊόντος IDL, διότι αυτό θα μπορούσε να έχει καθοριστικό ρόλο σε ζητήματα ασφάλειας δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε σε κάθε περίπτωση, όπως καταδεικνύουν τα αποτελέσματα της AUC.

Ο ΚΑΚ χώρισε την επιχειρηματολογία του σε 2 μέρη: βιοϊσοδυναμία και ασφαλής εναλλαγή και, φαρμακευτικές ιδιότητες των μικρογαλακτωμάτων Sandimmune Optoral και Ciclosporin IDL

Βιοϊσοδυναμία και ασφαλής εναλλαγή των φαρμακευτικών προϊόντων

Ο ΚΑΚ παρέπεμψε σε δημοσίευση του 1999 του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρού, στην οποία εγείρονται ανησυχίες για μη ισοδυναμία των ανοσοκατασταλτικών που χορηγούνται στη μεταμόσχευση οργάνων ενώ χρησιμοποιείται για πρώτη φορά ο όρος «φάρμακο κρίσιμης δόσης». Οι συγγραφείς της δημοσίευσης χαρακτήριζαν τόσο την κυκλοσπορίνη όσο και την τακρολίμους ως φάρμακα κρίσιμης δόσης.

Ο ΚΑΚ επεσήμανε ότι στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων Sandimmune και Neoral δηλώνεται ότι τα δύο αυτά προϊόντα δεν είναι βιοϊσοδύναμα, αλλά ότι επιτρέπεται η εναλλαγή των προϊόντων αυτών υπό κατάλληλη παρακολούθηση κατά τη θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόκειται για καθιερωμένη συνήθη πρακτική στη δοσολογία της κυκλοσπορίνης βάσει της συγκέντρωσης στο αίμα.

Η CHMP έκρινε ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιείται παρόμοια επιχειρηματολογία (η εφαρμογή παρακολούθησης του φαρμάκου κατά τη θεραπεία) ως δικαιολογία για την μη αποδεδειγμένη βιοϊσοδυναμία μεταξύ γενόσημων προϊόντων. Ένα γενόσημο προϊόν πρέπει να μπορεί να χρησιμοποιείται εναλλακτικά με το αρχικό προϊόν χωρίς τη λήψη επιπρόσθετων μέτρων. Σαφώς, το ζήτημα που ανακύπτει δεν είναι πρόβλημα εναλλαγής μεταξύ του Sandimmune και της βελτιστοποιημένης σύνθεσης του Neoral, αλλά η έλλειψη αποδείξεων βιοϊσοδυναμίας, δεδομένου ότι πρόκειται για διαδικασία γενόσημου φαρμάκου.

Βιοϊσοδυναμία υπό συνθήκες νηστείας

Στην περίπτωση του Ciclosporin IDL, η βιοϊσοδυναμία καταδείχθηκε υπό καθεστώς νηστείας με ΔΕ (80-125%). Το ανώτατο διάστημα εμπιστοσύνης 90% για την C_{max}, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ζητήματα ασφάλειας, είναι χαμηλότερο του αποδεκτού ορίου (111%) που ισχύει για προϊόντα μικρού θεραπευτικού δείκτη. Ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι τα εν λόγω αποτελέσματα κατέδειξαν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα χωρίς να ανακύπτουν ζητήματα ασφάλειας κατά τη λήψη του φαρμάκου υπό συνθήκες νηστείας.

Η CHMP αντέκρουσε τον ισχυρισμό ότι δεν συντρέχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια κατά τη λήψη του φαρμάκου υπό συνθήκες νηστείας και δεν ενέκρινε την εφαρμογή διαφορετικών ΔΕ. Τα ΔΕ πρέπει να κυμαίνονται σε εύρος 90-111 % τόσο για την AUC όσο και για την C_{max} προκειμένου να

καθίσταται εφικτή η ασφαλής εναλλαγή μεταξύ των προϊόντων. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιοϊσοδυναμία δεν καταδείχθηκε υπό συνθήκες νηστείας. Επιπροσθέτως, ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι τιμές της C_{max} που βρίσκονται εκτός των κριτηρίων βιοϊσοδυναμίας δεν επηρεάζουν την επίδοση του προϊόντος ως προς την αποτελεσματικότητα /ασφάλεια σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς.

Βιοϊσοδυναμία μετά τη λήψη γεύματος

Ο ΚΑΚ δήλωσε επίσης ότι δεν έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία μετά τη λήψη γεύματος διότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σύνθεσης του Ciclosporin IDL επηρεάζονται πολύ λιγότερο από τη λήψη τροφής σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς.

Η CHMP συμφώνησε καταρχήν ότι η μειωμένη ευαισθησία της κυκλοσπορίνης όσον αφορά την απορρόφηση εξαιτίας της λήψης τροφής θα μπορούσε να θεωρηθεί πλεονέκτημα, ωστόσο ένα γενόσημο προϊόν πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμο και να μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά με το αρχικό προϊόν με βάση τη βιοϊσοδυναμία τους. Κάτι τέτοιο όμως δεν είχε αποδειχθεί.

Η CHMP εξέτασε επίσης τα στοιχεία που υπέβαλε ο ΚΑΚ για προσομοιώσεις φαρμακοκινητικής των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης τόσο για το προϊόν αναφοράς όσο και για το υπό δοκιμή προϊόν, με επαναλαμβανόμενη δοσολογία μετά τη λήψη γεύματος και υπό καθεστώς νηστείας. Τα στοιχεία έδειξαν ότι η μεταβλητότητα έκαστης σύνθεσης μετά τη λήψη τροφής και υπό καθεστώς νηστείας είναι πολύ χαμηλότερη για το υπό δοκιμή φάρμακο σε σύγκριση με το φάρμακο αναφοράς, παρόλο που η περιοχή κάτω από την καμπύλη δεν διαφέρει σημαντικά.

Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι ειδικά στην περίπτωση της κυκλοσπορίνης, και λόγω της μεταβλητότητας μεταξύ υποκειμένων, η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο αίμα αποτελεί το σημαντικότερο κριτήριο για την πρόληψη ζητημάτων δημόσιας υγείας.

Η CHMP επεσήμανε ότι ο ΚΑΚ υπογράμμισε την ανάγκη για συστηματική παρακολούθηση του φαρμάκου κατά τη θεραπεία και για τη συνταγογράφηση της κυκλοσπορίνης από έμπειρους ιατρούς. Ωστόσο, αυτά τα επιχειρήματα δεν ήταν αρκετά για να αντισταθμίσουν την μη απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας για κάθε σύνθεση που προτείνεται ως γενόσημη του προϊόντος αναφοράς.

Φαρμακευτικές ιδιότητες των μικρογαλακτωμάτων Sandimmune Optoral και Ciclosporin IDL

Ο ΚΑΚ υπέβαλε περιλήψεις παλαιότερων μελετών που καταδεικνύουν ότι το μέγεθος των σταγονιδίων του γαλακτώματος και η ταυτόχρονη λήψη τροφής επιδρούν στην απορρόφηση της κυκλοσπορίνης από το λεπτό έντερο όταν χορηγείται από το στόμα, γεγονός που ενδέχεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους των φαρμάκων. Ο ΚΑΚ συνέκρινε το Neoral και 3 παρτίδες του Ciclosporin IDL. Ως αποτέλεσμα, το μέγεθος των σταγονιδίων γαλακτώματος του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς είναι συγκρίσιμο και η μικρή διαφορά του μεγέθους των σωματιδίων θα μπορούσε να εξηγήσει τη μικρότερη επίδραση της τροφής στην εντερική απορρόφηση. Τα ελαφρώς μικρότερου μεγέθους σωματίδια του Ciclosporin IDL πρέπει να θεωρούνται πλεονέκτημα για την απορρόφηση σχετικά με τη λήψη τροφής.

Η CHMP έκρινε ότι το μέγεθος των σωματιδίων δεν συνιστά σχετικό επιχειρήμα για την αποδοχή μεγαλύτερου εύρους τιμών βιοϊσοδυναμίας για την κυκλοσπορίνη. Παρόλο που αυτό ενδέχεται να αποτελεί την εξήγηση για τη μειωμένη επίδραση της τροφής στο προϊόν, δεν προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με την έγκριση του Ciclosporin IDL ως γενόσημου φαρμάκου, βιοϊσοδύναμου με το προϊόν αναφοράς.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Η κυκλοσπορίνη θεωρείται φάρμακο μικρού θεραπευτικού δείκτη και αυτό έγινε αποδεκτό από τον ΚΑΚ στους λόγους επανεξέτασης.

Τα στοιχεία που υποβλήθηκαν κατέδειξαν ότι το ΔΕ 90% για την C_{max} ήταν εκτός του δεδομένου (80-125%) εύρους αποδοχής μετά τη λήψη γεύματος και εκτός ενός περιορισμένου (90-111%) εύρους αποδοχής υπό καθεστώς νηστείας, ενώ η αντίστοιχη τιμή για την AUC υπερέβαινε το περιορισμένο εύρος αποδοχής μετά τη λήψη γεύματος.

Η CHMP κατέληξε ότι εφόσον η βιοϊσοδυναμία δεν καταδείχθηκε επαρκώς, η σχέση οφέλους/κινδύνου κρίνεται αρνητική και επομένως δεν εισηγείται την έγκριση του Ciclosporin IDL. Συνεπώς, η CHMP εμμένει στη γνώμη της και στην έκθεση αξιολόγησης που εξέδωσε την 23η Απριλίου 2009 σύμφωνα με την οποία δεν καταδείχθηκε η βιοϊσοδυναμία με το αρχικό φάρμακο και η σχέση οφέλους/κινδύνου του Ciclosporin IDL κρίνεται ως αρνητική.

Η CHMP εξέδωσε οριστική αρνητική γνώμη στην οποία εισηγείται την απόρριψη της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη όπου το προϊόν έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν να αποδεχθεί η βιοϊσοδυναμία μεταξύ του γενόσημου προϊόντος Ciclosporin IDL και του αρχικού προϊόντος.

Η κυκλοσπορίνη θεωρείται 'φάρμακο κρίσιμης δόσης' με μικρό θεραπευτικό δείκτη. Τα αποδεικτικά στοιχεία για τη βιοϊσοδυναμία, τα οποία πληρούν τα χαμηλά κριτήρια αποδοχής (90-111%) για την AUC υπό συνθήκες νηστείας, τα καθιερωμένα κριτήρια αποδοχής (80-125%) για την C_{max} υπό συνθήκες νηστείας αλλά αδυνατούν να ικανοποιήσουν ακόμη και τα συνήθη κριτήρια αποδοχής μετά τη λήψη γεύματος, κρίνονται ανεπαρκή για τη στήριξη ύπαρξης βιοϊσοδυναμίας.

Η CHMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης αδειών κυκλοφορίας στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Ciclosporin IDL στις χώρες όπου το προϊόν έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΡΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ/ΩΝ ΑΔΕΙΑΣ/ΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Οι Κάτω Χώρες, δηλαδή το κράτος μέλος αναφοράς, θα αξιολογήσουν τα δεδομένα της νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας και, εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις, θα αρθεί η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διεξαγάγει νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας υπό καθεστώς νηστείας και μετά από γεύμα, η οποία θα καταδεικνύει τη βιοϊσοδυναμία του Ciclosporin IDL με μικρότερο εύρος αποδοχής (90-111%) για το ΔΕ 90%.