

## **I. MELLÉKLET**

**A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSEINEK, GYÓGYSZERFORMÁJÁNAK,  
HATÁSERŐSSÉGEINEK, AZ ALKALMAZÁSI MÓDNAK, VALAMINT A  
TAGÁLLAMOKBELI KÉRELMEZŐKNEK/ A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY  
TAGÁLLAMOKBELI JOGOSULTJAINAK A FELSOROLÁSA**

<u>Tagállam</u> <u>EU/EGT</u>	<u>A forgalomba hozatali</u> <u>engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>(Fantázia-) név</u>	<u>Hatáserő</u> <u>sség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás</u> <u>módja</u>
Belgium		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Belgium		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Belgium		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Németország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Németország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Németország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Olaszország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Olaszország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Olaszország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Hollandia	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. Franciaország		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	lágyszorú kapszula	Orális alkalmazás
Hollandia	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. Franciaország		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	lágyszorú kapszula	Orális alkalmazás
Hollandia	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. Franciaország		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	lágyszorú kapszula	Orális alkalmazás
Spanyolország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	kapszula	Orális alkalmazás

<b><u>Tagállam</u></b> <b><u>EU/EGT</u></b>	<b><u>A forgalomba hozatali engedély jogosultja</u></b>	<b><u>Kérelmező</u></b>	<b><u>(Fantázia-) név</u></b>	<b><u>Hatáserősség</u></b>	<b><u>Gyógyszerforma</u></b>	<b><u>Az alkalmazás módja</u></b>
Spanyolország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Spanyolország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Svédország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Svédország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Svédország		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapszula	Orális alkalmazás
Egyesült Királyság		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. Franciaország	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapszula	Orális alkalmazás

## **II. MELLÉKLET**

### **TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ELUTASÍTÁS INDOKLÁSA**

## TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

### A CICLOSPORIN IDL Tudományos Értékelésének Általános Összefoglalása

A ciklosporin calcineurin-gátló immunszuppresszív gyógyszer. A ciklosporin szervátültetés (pl. a kilöködés megelőzésére vagy kezelésére, csontvelő-átültetés vagy graft-versus-host betegség) és autoimmun betegségek (pl. nefrotikus szindróma, reumatoid arthritisz, psoriasis, atópiás dermatitisz) esetén javallott.

A Németországban törzskönyvezett referencia-gyógyszer neve: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet (MAA) alátámasztó dokumentációban említett legfontosabb eredmények a következők:

Változó	Éhomi Pontbecslés (%) teszt / referencia (90%-os CI)	Étkezés után Pontbecslés (%) teszt / referencia (90%-os CI)
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng.h.ml)	95.1 (92.2, 97.9)	109.6 (103.2, 116.3)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	88.2 (84.1, 92.4)	122.5 (108.9, 137.8)

A kölcsönös elismerési eljárásban (MRP) (NL/H/1402/001-003/MR) lehetséges súlyos közegészségügyi kockázattal kapcsolatos aggály merült fel a következők alapján: a biológiai egyenértékűség nincs kellően bizonyítva.

A CHMP számos kérdést intézett a forgalomba hozatali engedély jogosultjához és a Hatásossági munkacsoport farmakokinetikai szakértői csoportjához, a következő szempontok megtárgyalása érdekében:

**1)** A CHMP által felvetett első kérdés az volt, hogy a rendes esetben alkalmazott (80-125%) vagy a szűkített (90-111%) elfogadási tartományt kell-e figyelembe venni a biológiai egyenértékűség értékelése során, éhomi vizsgálati körülmények között, tekintettel arra, hogy a ciklosporin szűk terápiás tartománnyal rendelkező, nagy variabilitású gyógyszernek számít.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja válaszában kifejtette, hogy bár a ciklosporin nagy variabilitású gyógyszernek számít, mégsem tekinthető szűk terápiás indexű gyógyszernek, mert nincsenek meg az ilyen besoroláshoz szükséges klinikai bizonyítékok.

A ciklosporin szűk terápiás indexű gyógyszerként való besorolásának alapját az önmagában történő vagy más szerekkel való együttes alkalmazása során fellépő nemkívánt események képezhették volna. A nemkívánt hatások a referencia-gyógyszer plazmakoncentrációjának hatalmas változásaival magyarázhatók, amelyek akkor alakulnak ki, ha a gyógyszert a táplálékbeviteltől függetlenül szedik, és nem követik a táplálékbevitelre vonatkozó utasításokat. Ennek következtében a plazmakoncentráció nagymértékű ingadozása alakulhat ki, mivel kimutatták, hogy a táplálékbevitel igen negatívan befolyásolja a referencia-gyógyszer abszorpcióját (a C<sub>max</sub> mintegy 30%-kal, az AUC pedig 15%-kal csökken). A táplálékbevitel hatása a plazmakoncentrációra, a plazmaszint nagymértékű ingadozása és az emiatt fellépő nemkívánt hatások lehetnek azok az okok, amelyek miatt a referencia-gyógyszert szűk terápiás indexűnek nyilvánították.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának nézete szerint azonban, még akkor is ha a ciklosporint szűk terápiás indexű gyógyszernek tekintjük, a rendes esetben alkalmazott 80-125%-os elfogadási tartományt kell figyelembe venni.

A CHMP a Hatásossági munkacsoport véleményét osztotta, miszerint, ha a ciklosporin szűk terápiás indexű gyógyszernek tekintjük, a szűkített (90-111%-os) elfogadási tartományt kell alkalmazni az AUC vizsgálatokor.

A CHMP elfogadta azt, hogy a ciklosporin esetében nem tették közzé a terápiás index számításokat, de nem értett egyet a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon álláspontjával, hogy a besorolás a mellékhatás-profilon alapul.

Mivel a ciklosporin nagy dózisokban és hosszú időn át alkalmazzák klinikai körülmények között szervátültetetteken, a CHMP ezt az indikációt veszi alapul, amikor azt állítja, hogy a ciklosporin szűk terápiás indexszel rendelkezik. Ez az állítás klinikai megfontolásokon alapul, amelyek a következő biztonságossági és hatásossági szempontokat veszik figyelembe:

- Biztonságossági szempontból a terápiás szint alatti értékek katasztrofális következményekkel járhatnak, és ezért az alkalmazási előírás egyértelműen kimondja, hogy a plazmaszint folyamatos ellenőrzése alapvető fontosságú a ciklosporin-kezelés során és a más formulációra való átálláskor.
- A ciklosporin biztonságossági profilja szintén kritikus. Alapvető fontosságú a vese- és a májfunkció, valamint a vérnyomás monitorozása a mellékhatások nagy gyakorisága miatt, ami az átültetett betegpopuláció számára klinikailag igen káros következményekkel járhat.

**2)** A CHMP által felvetett második kérdés az volt, hogy mind az AUC, mind a C<sub>max</sub> esetében alkalmazható-e ugyanaz a (rendes esetben alkalmazott vagy szűkített) elfogadási tartomány. A forgalomba hozatali engedély jogosultja válaszában arra hivatkozott, hogy nincs elfogadható magyarázat arra nézve, hogy az AUC és a C<sub>max</sub> vizsgálatokor nem ugyanazt a (80-125%-os) tartományt kellene figyelembe venni. A C<sub>max</sub> esetében megfigyelt különbségeket kevésbé jelentősnek tartották, mert a csúcskoncentráció szintje rövid ideig marad fent, és mivel az AUC a teljes expozíció időt tükrözi, ezért a rendes esetekben alkalmazott tartományt lehet használni.

A CHMP véleménye szerint a ciklosporin szűk terápiás indexszel rendelkezik, ezért a konfidencia intervallum (CI) leszűkítése 90-111%-ra minimálisra csökkentené a túl alacsony vagy túl magas gyógyszer-expozíció kockázatát. Generikus szerekre vonatkozó kérelmek esetében csak a biológiai egyenértékűségekre vonatkozó adatokat kell vizsgálni, következésképpen az engedély kibocsátása előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy ez a kockázat minimálisra csökken a konfidencia intervallum szűkítésével. E szűk tartományt mind az AUC, mind a C<sub>max</sub> esetében alkalmazni kell, ugyanis a tartományon kívül eső értékek bármely paraméter esetében nemkivánt következményekkel járhatnak hatásossági és/vagy biztonságossági szempontból.

A bemutatott „éhom” biológiai egyenértékűségi vizsgálatban a C<sub>max</sub> esetében alkalmazott 90%-os konfidencia intervallum nem elégíti ki a szűkebb, 90-111%-os elfogadási kritérium követelményét.

**3)** A CHMP által felvetett harmadik kérdés arra vonatkozott, hogy a biológiai egyenértékűségi vizsgálatban ugyanazokat a követelményeket kell-e alkalmazni a magas zsírtartalmú táplálékbevitel esetében is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának véleménye szerint a magas zsírtartalmú táplálékbevitel esetében végzett vizsgálatok esetében általában ugyanazokat a követelményeket kell alkalmazni. Mivel a Ciklosporin IDL esetében, étkezés után, a vizsgált- és a referencia-termék közötti különbségek nem a vizsgált termék miatt alakultak ki, hanem azért mert a táplálékbevitel nagyon jelentősen befolyásolta a referencia-termék plazmakoncentrációját, nem merült fel semmilyen aggály a biztonságossággal kapcsolatban, és így a C<sub>max</sub> összehasonlítására a 90%-os konfidencia intervallum felső határa (137%) elfogadható volt (lásd 4 pont lentebb).

A Hatásossági munkacsoport farmakológiai szakértői csoportja véleménye szerint, mivel a ciklosporin táplálékkal vagy anélkül is beadható, a biológiai egyenértékűségekre vonatkozó követelmények az éhom és az étkezés utáni állapot vizsgálatokor azonosak kell hogy legyenek. A CHMP állásfoglalása szerint a biológiai egyenértékűségekre vonatkozó adatok nem voltak megfelelőek a hatásosság és a biztonságosság megállapításához. Ez különösen a C<sub>max</sub> összehasonlítására alkalmazott konfidencia intervallum felső határa tekintetében igaz, amely még a standard elfogadási tartományon is kívül esett.

**4)** A CHMP által felvetett negyedik kérdés a táplálékbevitel ciklosporinra kifejtett hatását érintette.

A Sandimmun Optoral alkalmazási előírása a táplálékbeviteltől függetlenül engedélyezi a gyógyszer alkalmazását hivatkozással arra, hogy a táplálékbevitel ciklosporinra kifejtett hatása (a C<sub>max</sub> mintegy 26%-os és az AUC 15%-os csökkenése) klinikailag nem releváns. Tekintettel a fentiekre, a kérdés az, hogy ha a táplálékbevitel kisebb hatással van a generikus ciklosporin farmakokinetikájára, ez elfogadható-e a generikus gyógyszer engedélyezési kérelmében, még akkor is, ha ezzel a gyógyszer nem teljesíti az előre megszabott elfogadási kritériumokat (pl. a 80-125%-os intervallumot), mely az étkezési utáni állapotban végzett biológiai egyenértékűség megállapításához szükséges (ez esetben 90%-os CI és C<sub>max</sub> 1,09-1,37 mellett).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja válaszában kitért arra, hogy a táplálékbevitel kisebb hatása a generikus ciklosporin farmakokinetikájára az innovatív formulációhoz képest előnyként értékelhető a referencia-termékkel szemben, és nyomós okot szolgáltat a generikus termék elfogadása mellett. A transzplantált betegek tájékoztatója (Transplant Patient Guide), melyet a Dél-Kaliforniai Egyetem szív-, mellkas-sebészeti és hasnyálmirigy transzplantációs programja keretében adta ki (University of Southern California-Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program), azt ajánlja, hogy a gyomorból való jobb felszívódás érdekében a betegek étkezés előtt vegyék be a ciklosporint. A klinikai gyakorlatban a gyógyszerelés monitorozása a biztonságosság ellenőrzése és nyomonkövetése érdekében történik.

A CHMP által megkérdezett Hatásossági munkacsoport farmakokinetikai szakértői csoportja úgy vélte, hogy a klinikai gyakorlatban gyakran azt ajánlják, hogy a ciklosporin bevétele szabályszerű módon történjék a táplálékbevitel idejéhez képest. Ezért a munkacsoport véleménye szerint a generikus ciklosporin terméknek biológiailag egyenértékűnek kell lennie az eredeti gyógyszerrel mind éhomi, mind étkezés után állapotban.

A CHMP elfogadja azt, hogy a Ciclosporin IDL esetében a táplálékbevitel hatása kisebb, mint az innovatív gyógyszer esetében, és ez előnyt jelenthet egy olyan termék esetében, melyet táplálékkal vagy anélkül is be lehet venni. Mindazonáltal, egyéb adat hiányában nem lehet igazolni azt, hogy étkezés utáni állapotban a vizsgált termék biológiailag egyenértékű-e vagy sem, vagyis, hogy azonos hatásossággal és biztonságossággal rendelkezik-e, mint az innovatív gyógyszer.

Az eljárás során a forgalomba hozatali engedély jogosultjának lehetősége volt szóban is előadni a következő szempontjait:

- a ciklosporin klinikai bizonyítékokon alapuló besorolása szűk terápiás indexű gyógyszerként továbbra sem áll rendelkezésre, nehéz kiszámítani, és csak a nemkívánt hatásokon alapszik,
- a 90%-os konfidencia intervallumot populációkon alkalmazzák, míg a klinikai gyakorlatban az igen nagy egyéni variabilitás alapvetően befolyásolja a ciklosporin plazmakoncentrációjának változásait, és ezért kell a csúcskoncentrációt szorosan követni, még a piacvezető termék esetében is, mert e rutinszerűen végzett meghatározások révén lehet a 10%-os vagy 20%-os eltérést azonnal kiigazítani. Valóban léteznek újabb adatok, melyek azt látszanak alátámasztani, hogy a gyógyszerelés megfelelő monitorozása gyökeresen csökkentheti az akut kilökődés incidenciáját a de novo transzplantáltaknál és javulást hoz a krónikus kilökődés, valamint a nemkívánt hatások terén a fenntartó kezelés időszakában, de a ciklosporin esetében az egyéni és az egyénen belüli variabilitás lényegében nagyobb gondot jelent, mint a terápiás index.

A szóbeli magyarázatot követően a CHMP úgy vélte, hogy a bemutatott adatok és az indoklás nem kielégítő a vizsgált termék és az eredeti gyógyszer közötti biológiai egyenértékűség kimutatására.

A CHMP fenntartotta álláspontját, miszerint a Ciclosporin IDL és az eredeti gyógyszer közötti biológiai egyenértékűség nincs kielégítően bizonyítva, sem az éhomi, sem az étkezés utáni vizsgálati körülmények között.

## A CHMP 2009. ÁPRILIS 23-ÁN ELFOGADOTT ÁLLÁSPONTJÁNAK FELÜLVIZSGÁLATA

### *A felülvizsgálat indoklásának összefoglalása*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy döntött, hogy fellebbezést nyújt be, és kéri a CHMP álláspontjának felülvizsgálatát a következő indokok alapján:

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának véleménye szerint a biológiai egyenértékűségi vizsgálatban kapott adatok fényében a vizsgált ciclosporin termékénél az AUC a 90-111%-os tartományba esik, míg a C<sub>max</sub> kisebb, mint a referencia-termékkel kapott 111% éhomi körülmények között, ami az interakció nélküli farmakokinetikai paramétereknek felel meg. Az étkezés utáni vizsgálati körülmények között kapott adatok pedig azt mutatják, hogy a Ciclosporin IDL esetében a táplálékbevitel hatása kisebb, mint a Novartis Neoral referencia-termék esetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kifejtette, hogy ezt a kérdést a szabályozó hatóságoknak kell megvizsgálniuk, és ezt figyelembe kell venni a vizsgált IDL formuláció esetében, mert meghatározó szerepet játszhat a biztonságosság szempontjából, ugyanis a hatásosságot ez az aspektus nem érinti, amint ez az AUC-görbék adataiból is látszik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja két szempont szerint csoportosította érveit: a biológiai egyenértékűség és a biztonságos átállítás, valamint a Sandimmune Optoral és a Ciclosporin IDL mikroemulziók farmakológiai tulajdonságai.

### **Biológiai egyenértékűség és biztonságos átállítás**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a *The National Kidney Foundation* alapítvány 1999-ben közzétett publikációjára hivatkozott, mely a szervátültetettekénél alkalmazott immunszuppresszánsok közötti egyenértékűség hiányát vetette fel problémaként, és bevezette a „dózis-kritikus” gyógyszer fogalmát. A szerzők véleménye szerint mind a ciklosporin, mind a tacrolimus „dózis-kritikus” gyógyszerek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja felhívta a figyelmet arra, hogy a Sandimmune és a Neoral alkalmazási előírásában is szerepel, hogy a két gyógyszer biológiailag nem egyenértékű, de megfelelő gyógyszerszint monitorozás (TDM) mellett lehetséges a váltás a kettő között, ami azt mutatja, hogy ez a ciklosporin a gyakorlatban elterjedt és jól meghatározott plazmakoncentráció alapú adagolási módszere.

A CHMP úgy vélte, hogy az ilyen típusú (a gyógyszerszint monitorozáson alapuló) érvelést nem szabad igazolásként használni, ha nem sikerül a generikumok biológiai egyenértékűségét bizonyítani. Bármelyik generikum felcserélhető kell, hogy legyen az eredeti gyógyszerrel, bármely más külön mérés elvégzése nélkül. A hangsúly itt egyértelműen nem azon van, hogy felcserélhető-e a Sandimmune és a Neoral nevű optimalizált formulációja, hanem azon, hogy a generikum engedélyezési kérelmében nincs bizonyíték a biológiai egyenértékűségre.

### *Biológiai egyenértékűség éhomi vizsgálati körülmények között*

A Ciclosporin IDL esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy érvelt, hogy a biológiai egyenértékűség bizonyított éhomi körülmények között a konfidencia intervallumban (80-125%). A C<sub>max</sub> esetében a 90%-os konfidencia intervallum felső határértéke, mely a biztonságosság szempontjából fontos, a szűk terápiás indexű gyógyszerek elfogadási értékénél (111%) alacsonyabb. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának állítása szerint az eredmények a hatásosság egyenértékűségét igazolják, biztonságossági problémák nélkül, az éhomi körülmények között.

A CHMP nem értett egyet azzal, hogy nincsenek biztonságossági problémák éhomi körülmények között, és nem fogadta el a konfidencia intervallumok kiegyensúlyozatlan alkalmazását. A CHMP következtetése az volt, hogy a biológiai egyenértékűség nem nyert bizonyítást éhomi vizsgálati körülmények között. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem szolgáltatott adatot arra nézve sem, hogy a biológiai egyenértékűségi tartományon kívül eső C<sub>max</sub>-értékek nem változtatják meg a gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát a referencia-gyógyszerhez képest.



### *Biológiai egyenértékűség étkezés utáni vizsgálati körülmények között*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy érvelt, hogy a biológiai egyenértékűséget étkezés utáni körülmények között nem igazolták, mert a Ciclosporin IDL formuláció farmakokinetikáját lényegesen kisebb mértékben befolyásolja a táplálékbevitel, mint a referencia-gyógyszerét.

A CHMP elviekben egyetértett, hogy a ciclosporin felszívódásának kisebb érzékenysége a táplálékbevitelre előnyként is értékelhető, azonban a generikum biológiailag egyenértékű és felcserélhető kell, hogy legyen az eredeti gyógyszerrel, de az ehhez szükséges biológiai egyenértékűség nem nyert bizonyítást.

A CHMP tekintetbe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a ciclosporin-koncentráció farmakokinetikai szimulációja kapcsán benyújtott adatait is a vizsgált- és a referencia-gyógyszer ismételt dózisaira éhomi és étkezés utáni körülmények között. Az adatok azt mutatták, hogy mindegyik formuláció esetében az étkezés utáni és az éhomi állapot közötti különbség kisebb a vizsgált gyógyszernél, mint a referenciánál, bár a görbe alatti területek alig különböznek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy érvelt, hogy különösen a ciclosporin esetében az egyéni variabilitás miatt a plazmakoncentráció monitorozása a legfontosabb szempont a közegészségügyi problémák megelőzése tekintetében.

A CHMP nyugtázta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja hangsúlyozta a rutinszerűen végzett gyógyszer szint monitorozás és a ciklosporin tapasztalt orvosok általi felírásának szükségességét, de ezek az érvek nem ellensúlyozzák azt, hogy a referencia-gyógyszer javasolt generikumának biológiai egyenértékűségét nem sikerült igazolni.

### **A Sandimmune Optoral és a Ciclosporin IDL mikroemulziók farmakológiai tulajdonságai**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja összefoglalta a korábbi vizsgálatok eredményeit, melyek azt mutatják, hogy az emulziócseppek mérete és az egyidejű táplálékbevitel hatással van a szájon át adott ciklosporin vékonybélből történő felszívódására, ami befolyásolja a gyógyszer farmakokinetikai paramétereit. A forgalomba hozatali engedély jogosultja összehasonlította a Neoral-t három tételből származó Ciclosporin IDL-lel. Ennek megfelelően a vizsgált gyógyszer és a referencia emulziócseppek mérete összehasonlítható, és a részecskék mérete közötti kis különbség megmagyarázhatja azt, hogy a táplálékbevitel miatt van kisebb hatással a vékonybélben végbemenő felszívódásra. A részecskék kisebb mérete előnyként értékelendő a táplálékkal bevett Ciclosporin IDL felszívódása szempontjából.

A CHMP úgy vélte, hogy a részecskék mérete nem a tárgyhoz tartozó érv a ciklosporin szélesebb biológiai egyenértékűségi tartományának elfogadása kapcsán. Lehetséges ugyan, hogy ez a magyarázata annak, hogy a táplálékbevitel kisebb hatással van a gyógyszerre, de ez nem nyújt több információt a Ciclosporin IDL referencia-gyógyszerrel biológiai egyenértékű generikumként való engedélyezése tárgyában.

### **Az előny-kockázat arány értékelése**

A ciklosporin szűk terápiás indexszel rendelkező gyógyszer, és ezt a forgalomba hozatali engedély jogosultja is elfogadta az újraértékelés kiindulópontjaként.

A benyújtott adatok azt mutatták, hogy a C<sub>max</sub> esetében a 90%-os konfidencia intervallum kívül esik mind az elfogadási tartományon (80-125%) az étkezés utáni állapotban, mind az éhomi szűkített elfogadási tartományon (90-111%), és az AUC megfelelő értéke meghaladja a szűkített elfogadási értéket étkezés utáni állapotban.

A CHMP állásfoglalása szerint mivel a biológiai egyenértékűséget nem sikerült kielégítően bizonyítani, az előny-kockázat arány hátrányosnak tekinthető, és a Ciclosporin IDL engedélyezése nem ajánlható.

Következésképpen a CHMP fenntartja 2009. április 23-án kelt állásfoglalását és értékelését, miszerint nem igazolódott a biológiai egyenértékűség az eredeti gyógyszerrel, és a Ciclosporin IDL előny-kockázat aránya hátrányosnak tekinthető.

A CHMP megfogalmazta végleges negatív állásfoglalását, melynek értelmében azt ajánlja, hogy az érintett tagállamokban utasítsák el a forgalomba hozatali engedély kibocsátását, valamint függesszék fel a forgalomba hozatali engedélyt ott, ahol a gyógyszer jelenleg engedélyezve van

## AZ ELUTASÍTÁS INDOKLÁSA

Mivel

- a beterjesztés tárgya a generikus Ciclosprin IDL biológiai egyenértékűsége volt az eredeti gyógyszerrel.

A ciklosporin „dózis-kritikus” gyógyszernek számít, melynek szűk a terápiás indexe. A biológiai egyenértékűségi adatok, amelyek éhomi vizsgálati körülmények között az AUC esetében a szűk (90-111%), a C<sub>max</sub> esetében a standard (80-125%) elfogadási kritériumoknak felelnek meg, és étkezés utáni állapotban a standard elfogadási kritériumoknak sem felelnek meg, nem tekinthetők kielégítőnek a biológiai egyenértékűség megállapítása szempontjából.

A CHMP azt ajánlja, hogy az érintett tagállamokban utasítsák el a forgalomba hozatali engedély kibocsátását, valamint függesszék fel a Ciclosporin IDL forgalomba hozatali engedélyét ott, ahol a gyógyszer jelenleg engedélyezve van.

### **III. MELLÉKLET**

#### **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELFÜGGESZTÉSE FELOLDÁSÁNAK FELTÉTELEI**

A referencia tagállam, Hollandia egy új, biológiai egyenértékűsége vonatkozó vizsgálat adatait értékeli majd, és amennyiben teljesülnek a következő feltételek, a forgalomba hozatali engedély felfüggesztése feloldható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egy új, éhgyomri és étkezés közbeni bevitelre vonatkozó, a Ciclosporin IDL biológiai egyenértékűségére irányuló vizsgálatot kell végeznie, szűkített elfogadási tartománnyal (90–111%) a 90%-os KI-hez.