

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE, DEL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI
STATI MEMBRI**

Stato membro (UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Belgio		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, FRANCE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsula	uso orale
Belgio		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsula	uso orale
Belgio		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsula	uso orale
Germania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsula	uso orale
Germania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsula	uso orale
Germania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsula	uso orale
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	capsula	uso orale
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	capsula	uso orale
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	capsula	uso orale
Paesi Bassi	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, FRANCE		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsula morbida	uso orale
Paesi Bassi	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, FRANCE		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsula morbida	uso orale
Paesi Bassi	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, FRANCE		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsula morbida	uso orale
Spagna		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsula	uso orale
Spagna		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsula	uso orale

<u>Stato membro (UE/SEE)</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsula	uso orale
Svezia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsula	uso orale
Svezia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsula	uso orale
Svezia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsula	uso orale
Regno Unito		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsula	uso orale
Regno Unito		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsula	uso orale
Regno Unito		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris, France	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsula	uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RIFIUTO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CICLOSPORIN IDL

La ciclosporina è un inibitore della calcineurina e in quanto tale è un farmaco immunosoppressivo. La ciclosporina è indicata per i trapianti (ad esempio per la prevenzione o il trattamento del rigetto in trapianti di organi solidi, trapianto di midollo osseo, malattia del trapianto contro l'ospite) e nelle malattie autoimmuni (ad esempio sindrome nefrosica, artrite reumatoide, psoriasi, dermatite atopica). Il medicinale di riferimento autorizzato in Germania è Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Di seguito sono riportati i risultati chiave tratti dal dossier della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA).

Variabile	A digiuno Stima puntuale (%) per il test / riferimento (90% CI)	A stomaco pieno Stima puntuale (%) per il test / riferimento (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)

Nella procedura di mutuo riconoscimento (NL/H/1402/001-003/MR) è stato evidenziato un potenziale grave rischio per la salute pubblica sulla base dei seguenti motivi: la bioequivalenza non è stata sufficientemente dimostrata.

Il CHMP ha rivolto un elenco di domande al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e al gruppo di esperti Efficacy Working Party PK per una consultazione sui seguenti argomenti:

1) La prima questione sollevata dal CHMP era relativa al problema se applicare un intervallo di accettazione normale (80-125%) o ridotto (90-111%) per valutare la bioequivalenza a digiuno, considerando che la ciclosporina deve essere ritenuta un "farmaco ad elevata variabilità" con indice terapeutico ristretto.

Il MAH ha risposto che la ciclosporina, pur essendo un farmaco ad elevata variabilità, non deve essere considerato un farmaco con indice terapeutico ristretto (NTI) poiché non esistono prove cliniche che giustificano tale classificazione.

La classificazione della ciclosporina come farmaco NTI avrebbe potuto basarsi sugli eventi avversi associati al suo utilizzo o all'assunzione concomitante di altri farmaci.

Il numero di eventi avversi è associabile all'enorme variazione nelle concentrazioni plasmatiche che si verifica quando il farmaco di riferimento viene assunto a prescindere dal consumo di alimenti, e alla mancanza di istruzioni riguardanti l'assunzione di cibo. Ciò potrebbe portare a notevoli variazioni nelle concentrazioni plasmatiche, in quanto è stato dimostrato che l'assunzione di cibo ha un effetto molto negativo sull'assorbimento del prodotto di riferimento (riduzione di C_{max} fino a circa il 30% e di AUC fino al 15%). L'effetto del cibo sulle concentrazioni plasmatiche, l'ampia variazione nei livelli ematici e gli eventi avversi risultanti possono costituire altre ragioni per classificare il prodotto di riferimento come farmaco NTI.

Secondo il MAH, anche se la ciclosporina si dovesse considerare un farmaco NTI, si dovrebbe utilizzare l'intervallo di accettazione normale (80-125%).

Il CHMP concorda con la posizione del gruppo di esperti EWP PK secondo cui, se la ciclosporina è da considerare un farmaco con indice terapeutico ristretto, è necessario applicare per l'AUC un intervallo di accettazione ridotto (90-111%).

Il CHMP ha preso atto che il calcolo dell'indice terapeutico (TI) per la ciclosporina non è stato riportato, ma ha dissentito con l'affermazione del MAH, secondo il quale tale calcolo è basato sul profilo degli eventi avversi.

Nella condizione clinica del trapianto la ciclosporina viene somministrata in dosi elevate e per lunghi periodi: il CHMP si riferisce a tale indicazione per giustificare la classificazione come farmaco NTI. Questa giustificazione si basa su giudizi clinici espressi dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza:

- Dal punto di vista dell'efficacia, il mancato raggiungimento dei livelli terapeutici può portare a conseguenze devastanti, pertanto sull'SPC è chiaramente indicato che il monitoraggio dei livelli ematici è essenziale durante il trattamento con la ciclosporina e quando si passa a un'altra formulazione.

- Anche il profilo di sicurezza della ciclosporina è critico. È fondamentale effettuare un monitoraggio terapeutico delle funzioni renali ed epatiche e della pressione arteriosa, poiché gli eventi avversi sono molto comuni e nei pazienti trapiantati possono risultare devastanti dal punto di vista clinico.

2) La seconda questione sollevata dal CHMP chiede se applicare lo stesso intervallo di accettazione (normale o ridotto) sia all'AUC che alla Cmax.

Secondo il MAH non sembrano esistere ragioni convincenti per cui l'intervallo (80-125%) dovrebbe differire per i due parametri (Cmax e AUC). Le differenze nella Cmax sono state considerate meno importanti, poiché la concentrazione di picco permane solo per un breve lasso di tempo, mentre l'AUC rappresenta l'esposizione totale al farmaco; si è comunque ritenuto corretto utilizzare l'intervallo convenzionale.

Poiché la ciclosporina è un farmaco NTI, il CHMP ritiene che ridurre l'intervallo di confidenza (CI) a 90-111% ridurrebbe al minimo il rischio di sovraesposizione o sottoesposizione. Per le applicazioni generiche non sono valutati altri dati oltre alla bioequivalenza, quindi l'approvazione dovrebbe basarsi sulla presunzione che una riduzione del CI porti a una diminuzione del rischio. L'intervallo ridotto deve essere applicato sia all'AUC che alla Cmax, in quanto valori esterni all'intervallo per ciascuno dei due parametri possono portare a conseguenze indesiderate dal punto di vista dell'efficacia e/o della sicurezza.

Nello studio sulla bioequivalenza "a digiuno" presentato, l'intervallo di confidenza del 90% per la Cmax non soddisfa il più severo criterio di accettazione del 90-111%.

3) Il terzo punto sollevato dal CHMP è relativo al problema se applicare gli stessi requisiti per la valutazione della bioequivalenza in caso di assunzione a stomaco pieno con alimentazione ricca di grassi.

Secondo il MAH, negli studi condotti sull'assunzione a stomaco pieno con alimentazione ricca di grassi si dovrebbero in genere applicare gli stessi requisiti. Per Ciclosporin IDL è stato sostenuto che, poiché le differenze osservate tra prodotto testato e prodotto di riferimento, assunti a stomaco pieno, non erano dovute al prodotto testato, ma all'intenso effetto del cibo sui livelli ematici del prodotto di riferimento, non sono emersi problemi di sicurezza e il limite di confidenza superiore del 90% per il confronto della Cmax (137%) è stato ritenuto accettabile (vedere il punto 4 di seguito).

Secondo il gruppo di esperti EWP PK, poiché la ciclosporina può essere somministrata con o senza cibo, i requisiti di bioequivalenza devono essere gli stessi a digiuno e a stomaco pieno. Il CHMP ha concluso che i dati relativi alla bioequivalenza osservati sono inadeguati per stabilire l'efficacia e la sicurezza del farmaco. In particolare il limite di confidenza superiore per il confronto della Cmax è risultato fuori dall'intervallo di accettazione standard.

4) Il quarto problema sollevato dal CHMP era relativo all'effetto del cibo sulla ciclosporina.

L'SPC del Sandimmun Optoral consente la somministrazione del farmaco indipendentemente dall'assunzione di cibo e indica che gli effetti noti del cibo sulla ciclosporina (circa il 26% di riduzione della Cmax e il 15% di riduzione dell'AUC) non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico. Tenendo conto di questo fatto, il problema è se il ridotto effetto del cibo sulla farmacocinetica della ciclosporina generica possa essere considerato accettabile per un'applicazione

generica, anche nel caso in cui questo comporti una mancata conformità con i criteri di accettazione predefiniti (ad esempio 80-125%) per dimostrare la bioequivalenza a stomaco pieno (in questo caso con CI del 90% per una Cmax di 1,09-1,37).

Secondo il MAH il ridotto effetto del cibo sulla farmacocinetica della ciclosporina generica rispetto alla formulazione del farmaco originale può essere considerato un vantaggio rispetto al prodotto di riferimento e un argomento convincente per l'accettazione del primo. Inoltre, nella Transplant Patient Guide (University of Southern California-Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program), si raccomanda di assumere la ciclosporina prima dei pasti per favorire un migliore assorbimento gastrico. Nella pratica clinica ordinaria il monitoraggio terapeutico dei farmaci viene eseguito per controllare e monitorare la sicurezza.

Il gruppo di esperti Efficacy Working Party PK, consultato dal CHMP, ha compreso che nella pratica clinica spesso si raccomanda di assumere la ciclosporina seguendo un metodo standard in relazione al cibo. Pertanto il gruppo ritiene che un prodotto generico a base di ciclosporina dovrebbe essere bioequivalente rispetto al prodotto originale in entrambe le condizioni (a digiuno e a stomaco pieno).

Il CHMP ha riconosciuto il fatto che l'effetto del cibo su Ciclosporin IDL è inferiore rispetto al prodotto originale, e che ciò potrebbe costituire un vantaggio per un farmaco somministrabile con o senza cibo. Tuttavia, in mancanza di altri dati, non è possibile confermare che a stomaco pieno il prodotto testato sia bioequivalente, e quindi abbia la stessa efficacia e sicurezza del prodotto innovatore.

La procedura ha incluso una spiegazione orale nella quale il MAH ha espresso i propri punti di vista:

- la classificazione di Ciclosporin come farmaco NTI sulla base di risultati clinici è carente, difficile da effettuare e si basa esclusivamente sugli eventi avversi per i quali è già stata fornita una spiegazione,
- il CI del 90% è relativo agli effetti sulla popolazione, mentre nella pratica clinica la consistente variabilità intra-individuale è critica in ragione dei livelli plasmatici variabili della ciclosporina; per questo si procede a frequente monitoraggio tramite analisi della concentrazione plasmatica anche per il marchio leader. Le determinazioni eseguite regolarmente consentono di correggere immediatamente una deviazione del 10 o 20%.

Recenti dati suggeriscono che un appropriato monitoraggio terapeutico può ridurre radicalmente l'incidenza del rigetto acuto in pazienti trapiantati ex novo e migliorare il rigetto cronico e gli effetti secondari nei pazienti in terapia di mantenimento; riguardo alla ciclosporina, l'inter- e intra-variabilità tra i pazienti in realtà è più problematica dell'indice terapeutico.

Il CHMP, dopo la spiegazione verbale, ha ritenuto che le giustificazioni e i dati presentati non fossero adeguati per confermare la bioequivalenza tra il prodotto testato e l'originale.

Il CHMP ha confermato la conclusione che la bioequivalenza tra Ciclosporin IDL e il prodotto originale non è stata dimostrata adeguatamente nelle due condizioni (a stomaco pieno e a digiuno).

RIESAME DEL PARERE DEL CHMP ADOTTATO IN DATA 23 APRILE 2009

Sintesi dei motivi per il riesame

Il MAH ha deciso di presentare ricorso e ha avviato un riesame del parere del CHMP sulla base dei seguenti motivi:

Secondo il MAH i dati ottenuti dagli studi sulla bioequivalenza evidenziano il fatto che il prodotto a base di ciclosporina testato rientra nell'intervallo 90%-111% per l'AUC ed è inferiore al 111% del prodotto di riferimento per la Cmax nello studio condotto a digiuno, che riflette i parametri farmacocinetici senza nessuna interazione. L'altro studio, condotto su soggetti a stomaco pieno, dimostra che Ciclosporin IDL è meno soggetto all'influenza del cibo rispetto al prodotto di riferimento Neoral della Novartis. Il MAH ha dichiarato che tale questione deve essere affrontata

dalle autorità normative e andrebbe presa in considerazione nella valutazione della formulazione del prodotto testato IDL, in quanto potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nei problemi di sicurezza, posto che l'efficacia è stata in ogni caso preservata, come dimostrano i risultati AUC.

Il MAH ha suddiviso le proprie argomentazioni in due parti: bioequivalenza e sicurezza nel cambiamento terapeutico e proprietà farmaceutiche delle microemulsioni Sandimmune Optoral e Ciclosporin IDL.

Bioequivalenza e sicurezza nel cambiamento terapeutico

Il MAH ha citato una pubblicazione risalente al 1999 della *National Kidney Foundation*, la quale solleva problemi sull'inequivalenza degli immunosoppressori utilizzati nel trapianto di organi e introduce il termine "critical-dose drug" (farmaco a dosaggio critico). Secondo gli autori sia la ciclosporina, sia il tacrolimus rientrano nella categoria dei farmaci a dosaggio critico.

Il MAH ha osservato che gli SPC di Sandimmune e Neoral indicano che i due prodotti non sono bioequivalenti, ma è consentito il passaggio da un farmaco all'altro con un appropriato *monitoraggio terapeutico* (TDM), il che indica che il dosaggio guidato della ciclosporina in base alla concentrazione ematica è una pratica comune e consolidata.

Secondo il CHMP argomentazioni simili (relative ai TDM) non devono essere utilizzate per giustificare la mancata bioequivalenza di un prodotto generico. Il prodotto generico deve poter essere utilizzato in maniera interscambiabile rispetto al prodotto originale senza dover prendere nessuna misura aggiuntiva. Il problema in questione non è affatto l'interscambiabilità tra Sandimmune e la relativa formulazione ottimizzata (Neoral), ma una mancanza di prove di bioequivalenza, poiché si tratta di una procedura relativa ad un farmaco generico.

Bioequivalenza a digiuno

Nel caso di Ciclosporin IDL il MAH sosteneva che la bioequivalenza è stata provata per lo stato a digiuno nel CI (80-125%). Il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 90% per la C_{max} che andrebbe considerato per i problemi di sicurezza, è al di sotto del limite accettato (111%) per i prodotti NTI. Il MAH ritiene che tali risultati dimostrino l'equivalenza dell'efficacia senza problemi di sicurezza a digiuno.

Il CHMP non concorda sulla mancanza di problemi di sicurezza a digiuno e non approva l'utilizzo di CI asimmetrici. Il CHMP quindi conclude che la bioequivalenza a digiuno non è stata dimostrata. Inoltre il MAH non ha presentato dati per dimostrare che i valori di C_{max} al di fuori dei criteri di bioequivalenza non modificano le prestazioni di efficacia/sicurezza del prodotto in confronto al farmaco di riferimento.

Bioequivalenza a stomaco pieno

Il MAH ha anche dichiarato che la bioequivalenza a stomaco pieno non è stata dimostrata poiché la farmacocinetica della formulazione di Ciclosporin IDL è notevolmente meno soggetta all'influenza del cibo rispetto al prodotto di riferimento.

Il CHMP in linea di principio concorda sul fatto che una minore sensibilità dell'assorbimento della ciclosporina all'assunzione di cibo può essere considerata un vantaggio, tuttavia i prodotti generici devono essere bioequivalenti e utilizzabili in maniera interscambiabile con il prodotto originale in base alla bioequivalenza, e questo non è stato dimostrato.

Il CHMP ha anche considerato i dati che il MAH ha presentato per le simulazioni farmacocinetiche delle concentrazioni di ciclosporina per il prodotto di riferimento e il prodotto testato con dosaggio ripetuto a stomaco pieno e a digiuno. Questi dati dimostrano che la variabilità tra i due stati (a stomaco pieno e a digiuno) è molto inferiore nel prodotto testato rispetto al farmaco di riferimento, anche se l'area sottesa dalla curva non differisce di molto.

Il MAH ha dichiarato che nel caso particolare della ciclosporina, e a causa della variabilità inter-individuale, il monitoraggio delle concentrazioni ematiche è il criterio più importante per prevenire qualsiasi problema relativo alla salute pubblica.

Il CHMP ha osservato che il MAH ha sottolineato la necessità di eseguire regolarmente TDM e di affidare la prescrizione della ciclosporina solo a medici esperti, ma questi argomenti non possono

compensare la mancata bioequivalenza di un composto proposto come farmaco generico nei confronti di un prodotto di riferimento.

Proprietà farmaceutiche delle microemulsioni Sandimmune Optoral e Ciclosporin IDL

Il MAH ha sintetizzato precedenti studi a dimostrazione del fatto che le dimensioni delle gocce dell'emulsione e la concomitante assunzione di cibo influiscono sull'assorbimento della ciclosporina a livello dell'intestino tenue quando il farmaco è somministrato per via orale, il che potrebbe influire sui suoi parametri farmacocinetici. Il MAH ha confrontato Neoral e tre lotti di Ciclosporin IDL. I risultati mostrano che le gocce del prodotto testato e del prodotto di riferimento sono dimensionalmente paragonabili, e la leggera differenza nelle misure delle particelle spiega il minore impatto del cibo sull'assorbimento intestinale. Le dimensioni leggermente minori delle particelle di Ciclosporin IDL dovrebbero essere considerate un vantaggio per l'assorbimento rispetto all'assunzione di cibo.

Il CHMP ritiene che le dimensioni delle particelle non siano un argomento rilevante che possa indurre ad accettare una bioequivalenza più ampia per la ciclosporina. Anche se possono spiegare il ridotto effetto del cibo, non aggiungono nessuna informazione utile per quanto concerne l'eventualità di approvare Ciclosporin IDL come bioequivalente generico rispetto al prodotto di riferimento.

Valutazione del rapporto rischi/benefici

La ciclosporina è considerata un farmaco NTI e il MAH ha accettato questa classificazione nei motivi per il riesame.

I dati presentati hanno dimostrato che il CI del 90% per la Cmax risulta al di fuori dell'intervallo standard (80-125%) di accettazione a stomaco pieno e fuori l'intervallo ristretto (90-111%) di accettazione a digiuno il rispettivo valore per l'AUC supera l'intervallo ristretto di accettazione a stomaco pieno.

Il CHMP ha quindi concluso che la bioequivalenza non è stata dimostrata in maniera soddisfacente, il rapporto rischi/benefici è da considerare negativo e non è possibile raccomandare l'approvazione di Ciclosporin IDL.

Pertanto il CHMP conferma il proprio parere e la relazione di valutazione datata 23 aprile 2009, secondo cui la bioequivalenza nei confronti del prodotto originale non è stata dimostrata e il rapporto rischi/benefici di Ciclosporin IDL è da considerare negativo.

Il CHMP esprime dunque un parere finale negativo e raccomanda il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri interessati e la sospensione dell'autorizzazione laddove il prodotto sia attualmente autorizzato.

MOTIVI DEL RIFIUTO

Considerando quanto segue:

- l'ambito del deferimento riguardava la bioequivalenza (BE) del farmaco generico Ciclosporin IDL rispetto al prodotto originale.

La ciclosporina è considerata un “farmaco a dosaggio critico” con indice terapeutico ristretto. La bioequivalenza soddisfa i criteri di accettazione ridotti (90-111%) per l'AUC a digiuno e i criteri di accettazione standard (80-125%) per la Cmax a digiuno, ma non soddisfa i criteri di accettazione standard a stomaco pieno; per questo le prove sono considerate inadeguate per supportare una dimostrazione di bioequivalenza.

Il CHMP pertanto raccomanda il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Ciclosporin IDL negli Stati membri interessati e la sospensione dell'autorizzazione laddove il prodotto sia attualmente autorizzato.

ALLEGATO III

**CONDIZIONI PER LA REVOCA DELLA SOSPENSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Lo SMR, i Paesi Bassi, valuterà i dati desunti da un nuovo studio sulla bioequivalenza e, se le seguenti condizioni sono soddisfatte, potrà essere revocata la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà effettuare un nuovo studio sulla bioequivalenza in condizioni di digiuno e di non digiuno per Ciclosporin IDL applicando un margine di accettabilità ristretto (90-111%) per l'IC del 90%.