

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER/HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsule	oraal gebruik
België		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsule	oraal gebruik
België		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsule	oraal gebruik
Duitsland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsule	oraal gebruik
Duitsland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsule	oraal gebruik
Duitsland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsule	oraal gebruik
Italië		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	capsule	oraal gebruik
Italië		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	capsule	oraal gebruik
Italië		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	capsule	oraal gebruik
Nederland	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKRIJK		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsule, zacht	oraal gebruik
Nederland	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKRIJK		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsule, zacht	oraal gebruik
Nederland	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANKRIJK		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsule, zacht	oraal gebruik
Spanje		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	capsule	oraal gebruik
Spanje		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	capsule	oraal gebruik

<u>Lidstaat EU/EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>(Fantasie)naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	capsule	oraal gebruik
Zweden		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	capsule	oraal gebruik
Zweden		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	capsule	oraal gebruik
Zweden		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	capsule	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	capsule	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	capsule	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIJK	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	capsule	oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WEIGERING

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CICLOSPORINE IDL

Ciclosporine is een calcineurineremmer en als zodanig een immunosuppressivum. Ciclosporine is geïndiceerd bij transplantaties (bijv. preventie of behandeling van afstoting na transplantatie van een solide orgaan, beenmergtransplantatie, graft-versus-hostziekte) en auto-immuunziekten (bijv. nefrotisch syndroom, reumatoïde artritis, psoriasis, atopische dermatitis).

Het referentiegeneesmiddel dat in Duitsland is toegelaten is: Sandimmun Optoral 25 mg capsules.

De belangrijkste resultaten uit het dossier dat ter onderbouwing van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen is ingediend, zijn hieronder weergegeven.

Variabele	Nuchter Puntschatting (%) voor test-/ referentiemiddel (90%-BI)	Niet-nuchter Puntschatting (%) voor test-/ referentiemiddel (90%-BI)
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 de wederzijdse-erkenningsprocedure (NL/H/1402/001-003/MR) werd bezorgdheid geuit over een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid op grond van het feit dat: bio-equivalentie onvoldoende was aangetoond.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) stelde een vragenlijst op voor de houder van de handelsvergunning en de deskundigengroep Farmacokinetiek van de werkgroep inzake werkzaamheid ('Efficacy Working Party PK expert group', EWP-PK) voor consultatie over de volgende punten:

1) De eerste kwestie die door het CHMP aan de orde werd gesteld, was of een normaal (80-125%) of een versmald (90-111%) acceptatiebereik van toepassing zou moeten zijn voor de beoordeling van bio-equivalentie onder nuchtere omstandigheden, gezien het feit dat ciclosporine als een 'uiterst variabel geneesmiddel' met een smalle therapeutische breedte moet worden beschouwd.

De houder van de handelsvergunning antwoordde hierop dat ciclosporine weliswaar een uiterst variabel geneesmiddel is, maar niet als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte dient te worden beschouwd, omdat voor deze classificatie geen klinisch bewijs bestaat.

De classificatie van ciclosporine als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte is mogelijk gebaseerd op de complicaties die met het gebruik zijn geassocieerd of op het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.

Het aantal complicaties houdt wellicht verband met de enorme variatie in de concentratie van het referentiegeneesmiddel in het bloed, die optreedt indien het geneesmiddel wordt gebruikt zonder rekening te houden met de inname van voedsel, en het ontbreken van instructies met betrekking tot de inname van voedsel. Dit zou tot grote schommelingen in de concentratie van het middel in het bloed kunnen leiden, omdat is aangetoond dat de inname van voedsel een sterk negatief effect op de absorptie (verlaging van de C_{max} met ongeveer 30% en verlaging van de AUC met 15%) van het referentiegeneesmiddel heeft. Het effect van voedsel op de concentratie in het bloed, de grote variatie van de bloedspiegel en de daaruit voortvloeiende ongunstige gebeurtenissen zouden andere redenen kunnen zijn waarom het referentiegeneesmiddel als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte wordt aangemerkt.

De houder van de handelsvergunning was van mening dat, zelfs indien ciclosporine als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte moet worden beschouwd, het normale acceptatiebereik van 80-125% dient te worden gehanteerd.

Het CHMP onderschreef de mening van de EWP-PK-deskundigengroep dat indien ciclosporine als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte wordt beschouwd, een smaller (90-111%) acceptatiebereik voor de AUC zou moeten worden gebruikt.

Het CHMP erkende dat er geen berekening voor de therapeutische breedte van ciclosporine is gerapporteerd, maar was het niet eens met de opvatting van de houder van de handelsvergunning dat de smalle therapeutische breedte op het profiel van ongunstige effecten is gebaseerd.

Omdat ciclosporine in hoge doses en gedurende lange perioden in de klinische setting van transplantaties wordt toegediend, verwijst het CHMP naar deze indicatie ter motivering van zijn standpunt dat ciclosporine als geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte moet worden beschouwd. Deze motivering is vanuit het oogpunt van zowel de werkzaamheid als van de veiligheid op klinische oordelen gebaseerd, te weten:

- Wat de werkzaamheid betreft zou het niet bereiken van een therapeutische spiegel desastreuze gevolgen kunnen hebben en om deze reden wordt in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) duidelijk gesteld dat monitoring van de bloedspiegel van essentieel belang is tijdens behandeling met ciclosporine en wanneer naar een andere formulering wordt overgegaan.
- Ook het veiligheidsprofiel van ciclosporine is van essentieel belang. Het is noodzakelijk om tijdens de behandeling de nier- en leverfunctie en de bloeddruk te monitoren, omdat ongewenste effecten hierop als 'zeer vaak' zijn gerapporteerd en in een transplantatiepopulatie klinisch desastreus kunnen zijn.

2) De tweede kwestie die door het CHMP aan de orde werd gesteld, was of voor de AUC en de C_{max} hetzelfde acceptatiebereik (normaal dan wel versmald) zou moeten worden gehanteerd.

De houder van de handelsvergunning antwoordde hierop dat er geen overtuigende reden lijkt te bestaan waarom het bereik (80-125%) voor de C_{max} en de AUC zou moeten verschillen. Verschillen in de C_{max} werden als minder belangrijk beschouwd, omdat de piekspiegel slechts korte tijd aanwezig is, terwijl de AUC een afspiegeling vormt van de totale blootstelling aan het geneesmiddel. Desondanks was men van mening dat het gebruikelijke bereik zou moeten worden gehanteerd.

Het CHMP was van oordeel dat, als ciclosporine een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte is, versmalling van de grenswaarden van het betrouwbaarheidsinterval (BI) tot 90-111% het risico op te grote of te geringe blootstelling zou verminderen. Voor generieke aanvragen worden geen andere gegevens dan de bio-equivalentie beoordeeld en om deze reden dient de goedkeuring te zijn gebaseerd op het vertrouwen dat dit risico tot een minimum is beperkt door versmalling van het BI. Dit smalle bereik zou voor zowel de AUC als voor de C_{max} moeten gelden, omdat waarden die buiten het bereik vallen voor beide parameters ongewenste gevolgen kunnen hebben voor de werkzaamheid en/of veiligheid.

In de 'nuchtere' bio-equivalentiestudie die werd overgelegd, voldoet het 90%-betrouwbaarheidsinterval voor de C_{max} niet aan de strengere acceptatiecriteria van 90-111%.

3) Het derde punt dat door het CHMP aan de orde werd gesteld, was of voor de beoordeling van de bio-equivalentie in geval van een vetrijke voeding hetzelfde pakket van eisen zou moeten gelden. Volgens de houder van de handelsvergunning zou voor studies waarin de proefpersonen vetrijke voeding krijgen, in het algemeen dezelfde reeks van eisen moeten worden gehanteerd. De houder van de handelsvergunning wees erop dat voor ciclosporine IDL geen veiligheidsproblemen bestaan, aangezien de verschillen die tussen het test- en referentiegeneesmiddel onder niet-nuchtere omstandigheden werden waargenomen niet aan het testgeneesmiddel zijn toe te schrijven maar aan de uitermate sterke invloed van voedsel op de bloedspiegel van het referentiegeneesmiddel, voor ciclosporine IDL geen veiligheidsproblemen speelden, en dat de bovenste 90%-betrouwbaarheidslimiet voor vergelijking van de C_{max} (137%) acceptabel was (zie punt 4 hieronder).

De EWP-PK-deskundigengroep adviseerde dat de eisen met betrekking tot bio-equivalentie in nuchtere en niet-nuchtere toestand gelijk zouden moeten zijn, omdat ciclosporine zowel met als zonder voedsel kan worden toegediend. Het CHMP concludeerde dat de bio-equivalentiegegevens die waren verkregen, ontoereikend waren om werkzaamheid en veiligheid vast te stellen. De bovenste betrouwbaarheidslimiet voor de vergelijking van de C_{max} lag zelfs buiten het standaard acceptatiebereik.

4) De vierde kwestie die door het CHMP aan de orde werd gesteld, was het effect van voedsel op ciclosporine.

Volgens de SPC hoeft bij de toediening van Sandimmun Optoral geen rekening te worden gehouden met voedselinname, wat erop wijst dat het bekende effect van voedsel op ciclosporine (verlaging van de C_{max} met ongeveer 26% en verlaging van de AUC met 15%) klinisch niet relevant wordt geacht. Dit in aanmerking nemend, was de vraag of een geringer effect van voedsel op de farmacokinetiek van generiek ciclosporine, zelfs indien dit ertoe leidt dat niet aan de vooraf gedefinieerde acceptatiecriteria (bijv. 80-125%) kan worden voldaan, voor een 'generieke aanvraag' acceptabel zou kunnen worden geacht om tot de conclusie te komen dat er onder niet-nuchtere omstandigheden bio-equivalentie bestaat (in dit geval met een 90%-BI voor C_{max} van 1,09-1,37).

De houder van de handelsvergunning antwoordde dat het feit dat voedsel een geringer effect op de farmacokinetiek van generiek ciclosporine heeft dan op die van de innovatorformulering als een voordeel zou kunnen worden beschouwd ten opzichte van het referentiegeneesmiddel en een sterk argument om eerstgenoemd middel te accepteren. Bovendien wordt in de Transplant Patient Guide (universiteit van Zuid-Californië - programma inzake cardiothoracale chirurgie en pancreastransplantatie) aanbevolen om ciclosporine vóór de maaltijd in te nemen, voor een betere absorptie door de maag. In de gewone klinische praktijk vindt geneesmiddelmonitoring plaats om de veiligheid te beheersen en bewaken.

Volgens de EWP-PK-deskundigengroep, die door het CHMP werd geconsulteerd, wordt in de klinische praktijk vaak aanbevolen om ciclosporine in relatie tot voedsel op gestandaardiseerde wijze in te nemen. Om deze reden adviseerde de EWP-PK-deskundigengroep dat een generiek ciclosporineproduct zowel in nuchtere als in niet-nuchtere toestand bio-equivalent aan het originatormiddel zou moeten zijn.

Het CHMP erkende dat het effect van voedsel dat bij ciclosporine IDL werd gezien, lager is dan het effect van voedsel op de innovator en dat dit een voordeel zou kunnen zijn voor een geneesmiddel dat met en zonder voedsel kan worden toegediend. Omdat er geen andere gegevens zijn, is het echter niet mogelijk om te bevestigen of het testgeneesmiddel onder niet-nuchtere omstandigheden bio-equivalent is en dus hetzelfde werkzaamheids- en veiligheidsprofiel heeft als de innovator.

Bij de procedure hoorde ook een mondelinge toelichting, waarbij de houder van de handelsvergunning aangaf van mening te zijn dat:

- de classificatie van ciclosporine als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte tot dusver niet op klinisch bewijs is gebaseerd, moeilijk te berekenen is en uitsluitend op de bijwerkingen is gebaseerd en dat hiervoor reeds een verklaring was gegeven,

- het 90%-BI betrekking heeft op populatie-effecten, terwijl de substantiële intra-individuele variabiliteit in de klinische praktijk van essentieel belang is voor de wisselende bloedspiegel van ciclosporine, dit de reden is waarom de spiegel wordt gemonitord door frequente bepaling van de plasma-dalconcentratie (zelfs bij de merkleider), en deze routinematig uitgevoerde bepalingen het mogelijk maken afwijkingen van 10% of 20% onmiddellijk te corrigeren.

Er verschijnen inderdaad gegevens die het aannemelijk maken dat adequate therapeutische monitoring de incidentie van acute afstoting bij de-novo-ontvangers drastisch zou kunnen verminderen en chronische afstoting en neveneffecten bij stabiele transplantatiepatiënten zou kunnen verbeteren, omdat voor ciclosporine geldt dat de inter- en intra-variabiliteit van de patiënten feitelijk problematischer is dan de therapeutische breedte.

Het CHMP was na de mondelinge toelichting van mening dat de overgelegde gegevens en de verdediging ontoereikend waren om te bevestigen dat het testgeneesmiddel en de originator bio-equivalent zijn.

Het CHMP bleef bij zijn conclusie dat niet voldoende was aangetoond dat ciclosporine IDL bio-equivalent is aan de originator, noch in nuchtere noch in niet-nuchtere omstandigheden.

HERONDERZOEK VAN HET ADVIES DAT HET CHMP OP 23 APRIL 2009 UITBRACHT

Samenvatting van de redenen voor het heronderzoek

De houder van de handelsvergunning besloot in beroep te gaan en diende een verzoek in voor een heronderzoek van het advies van het CHMP, op de volgende gronden:

Naar de mening van de houder van de handelsvergunning bevindt de AUC van het testgeneesmiddel ciclosporine zich, op basis van de gegevens die in de bio-equivalentiestudies zijn gegenereerd, binnen het bereik van 90%-111% van het referentiegeneesmiddel, terwijl de C_{max} lager is dan 111% van het referentiemiddel in de studie met nuchtere proefpersonen, hetgeen een afspiegeling vormt van de farmacokinetische parameters zonder dat er interacties zijn. De andere studie bij niet-nuchtere proefpersonen toonde aan dat voedsel op ciclosporine IDL minder invloed heeft dan op het referentiegeneesmiddel Neoral van Novartis. De houder van de handelsvergunning was van mening dat dit punt door de registratieautoriteiten zou moeten worden behandeld en zou moeten worden meegewogen bij de beoordeling van een testgeneesmiddel met een IDL ('International Drug Licensing')-formulering, omdat dit absoluut een rol kan spelen bij veiligheidskwesties, in de wetenschap dat de werkzaamheid in elk geval intact was gebleven, zoals uit de AUC-waarden blijkt. De houder van de handelsvergunning splitste zijn argumentatie in tweeën: bio-equivalentie en veilig switchen, en de farmaceutische eigenschappen van Sandimmune Optoral en ciclosporine IDL-micro-emulsies.

Bio-equivalentie en veilig switchen

De houder van de handelsvergunning haalde een publicatie aan van de *The National Kidney Foundation* van 1999, waarin inequivalentie-problemen worden besproken voor immunosuppressiva die bij orgaantransplantaties worden gebruikt, en waarin de term "geneesmiddel met kritische dosis" wordt geïntroduceerd. De auteurs beschouwden zowel ciclosporine als tacrolimus als geneesmiddelen met een kritische dosis.

De houder van de handelsvergunning merkte op dat in de samenvattingen van de productkenmerken van Sandimmune en Neoral wordt gezegd dat deze twee producten niet bio-equivalent zijn, maar dat het met adequate geneesmiddelmonitoring toegestaan is om tussen deze twee producten te switchen. Dit wijst erop dat het een gevestigde, normale praktijk is om ciclosporine op geleide van de concentratie van het middel in het bloed te doseren.

Het CHMP was van mening dat deze argumentatie (toepassing van geneesmiddelmonitoring) niet mag worden gebruikt om goed te praten dat voor een generiek middel geen bio-equivalentie kan worden aangetoond. Een generiek middel dient met een originatormiddel te kunnen worden uitgewisseld zonder dat extra maatregelen hoeven te worden genomen. De kwestie waar het hier om gaat, is duidelijk niet het probleem van de onderlinge uitwisselbaarheid van Sandimmune en de geoptimaliseerde formulering Neoral, maar het ontbreken van bewijs voor bio-equivalentie, terwijl dit een procedure voor een genericum is.

Bio-equivalentie in nuchtere omstandigheden

In geval van ciclosporine IDL, argumenteert de houder van de handelsvergunning dat binnen het BI (80-125%) bio-equivalentie is bewezen bij nuchtere proefpersonen. De bovenste limiet van het 90%-betrouwbaarheidsinterval ligt voor de C_{max} , die voor veiligheidskwesties in aanmerking dient te worden genomen, onder de voor geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte geaccepteerde limiet (111%). De houder van de handelsvergunning claimde dat uit deze resultaten blijkt dat er onder nuchtere omstandigheden equivalentie is wat de werkzaamheid betreft, zonder dat er veiligheidsproblemen zijn.

Het CHMP was het er niet mee eens dat er in nuchtere omstandigheden geen veiligheidsproblemen zijn en keurde het gebruik van asymmetrische betrouwbaarheidsintervallen niet goed. Het CHMP concludeerde dat in nuchtere omstandigheden geen bio-equivalentie is aangetoond. Bovendien heeft de houder van de handelsvergunning geen gegevens overgelegd die aantonen dat de werkzaamheid en veiligheid van het product in geval van C_{\max} -waarden buiten de bio-equivalentiecriteria niet verschillen van die van het referentiegeneesmiddel.

Bio-equivalentie in niet-nuchtere omstandigheden

De houder van de handelsvergunning stelde tevens dat bio-equivalentie onder niet-nuchtere omstandigheden niet is aangetoond, omdat de farmacokinetiek van de ciclosporine IDL-formulering veel minder door voedsel wordt beïnvloed dan die van het referentiegeneesmiddel.

Het CHMP was het er in principe mee eens dat een verminderde gevoeligheid van de ciclosporine-absorptie voor voedsel als een voordeel zou kunnen worden gezien, maar dat een generiek middel bio-equivalent dient te zijn en uitwisselbaar met een originatormiddel moet kunnen worden gebruikt op basis van bio-equivalentie en dat dit niet is aangetoond.

Het CHMP bestudeerde ook de gegevens die door de houder van de handelsvergunning werden ingediend inzake farmacokinetische simulaties van de ciclosporineconcentratie voor zowel het referentie- als het testgeneesmiddel, bij herhaalde toediening in nuchtere en niet-nuchtere toestand.

De gegevens lieten zien dat de variabiliteit tussen de nuchtere en niet-nuchtere toestand bij beide formuleringen voor het testgeneesmiddel veel lager is dan voor het referentiegeneesmiddel, hoewel het gebied onder de curve niet veel verschilt.

De houder van de handelsvergunning beweerde dat met name in het geval van ciclosporine, waarbij de interindividuele variabiliteit groot is, monitoring van de bloedconcentratie het belangrijkste criterium is om volksgezondheidsproblemen te voorkomen.

Het CHMP merkte op dat de houder van de handelsvergunning veel nadruk legde op de noodzaak van routinematige geneesmiddelmonitoring en dat ciclosporine door ervaren artsen moet worden voorgeschreven, maar dat deze argumenten niet opwegen tegen niet-aangetoonde bio-equivalentie voor een verbinding die als genericum voor het referentiegeneesmiddel wordt voorgelegd.

Farmaceutische eigenschappen van Sandimmune Optoral en ciclosporine IDL-micro-emulsies

De houder van de handelsvergunning maakte een samenvatting van eerdere studies en toonde daarmee aan dat de grootte van de emulsiedruppels en gelijktijdige voedselinname een effect hebben op de absorptie van ciclosporine (bij orale toediening) uit de dunne darm, wat mogelijk invloed heeft op de farmacokinetische parameters van het geneesmiddel. De houder van de handelsvergunning vergeleek Neoral en 3 batches ciclosporine IDL. Het resultaat hiervan was dat de grootte van de emulsiedruppels van het test- en het referentiegeneesmiddel vergelijkbaar zijn en dat het geringe verschil in deeltjesgrootte mogelijk de verklaring vormt voor de geringere invloed van voedsel op de absorptie uit de darm. De iets kleinere deeltjesgrootte van ciclosporine IDL dient als een pluspunt te worden beschouwd voor de absorptie in relatie tot de inname van voedsel.

Het CHMP was van mening dat de deeltjesgrootte geen relevant argument is om voor ciclosporine een breder bio-equivalentiebereik te accepteren. Hoewel die deeltjesgrootte mogelijk de verklaring vormt voor het geringere effect van voedsel bij dit product, voegt dit geen extra informatie toe voor een mogelijke goedkeuring van ciclosporine IDL als een genericum dat bio-equivalent is aan het referentiegeneesmiddel.

Beoordeling van de baten-risicoverhouding

Ciclosporine wordt als een geneesmiddel met een smalle therapeutische breedte beschouwd, en de houder van de handelsvergunning erkende dit in de redenen voor het heronderzoek.

De overgelegde gegevens lieten zien dat het 90%-BI voor de C_{\max} buiten het normale (80-125%) acceptatiebereik lag onder de niet-nuchtere omstandigheden en buiten het versmald (90-111%)

acceptatiebereik onder de nuchtere omstandigheden en dat de betreffende waarde voor de AUC in niet-nuchtere toestand hoger was dan het versmalde acceptatiebereik.

Het CHMP concludeerde dat de bio-equivalentie niet toereikend is aangetoond, de baten-risicoverhouding als negatief moet worden beschouwd en dat niet wordt geadviseerd om ciclosporine IDL toe te laten.

Het CHMP blijft dan ook bij zijn advies en beoordelingsrapport van 23 april 2009 dat bio-equivalentie met de originator niet is aangetoond en dat de baten-risicoverhouding van ciclosporine IDL negatief wordt bevonden.

Het CHMP bracht een definitief negatief advies uit, dat het volgende inhoudt: weigering van de vergunning voor het in de handel brengen in de betrokken lidstaten en schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen in de landen waar het geneesmiddel momenteel is toegelaten.

REDENEN VOOR DE WEIGERING

Overwegende dat

- het doel van de verwijzing de bio-equivalentie (BE) van het genericum ciclosporine IDL met de originator betrof;
 - ciclosporine als een 'geneesmiddel met kritische dosis' met een smalle therapeutische breedte wordt beschouwd,
 - het bewijs voor bio-equivalentie, namelijk dat voor de AUC onder nuchtere omstandigheden aan nauwe (90-111%) acceptatiecriteria is voldaan en voor de C_{max} in nuchtere omstandigheden aan de standaard (80-125%) acceptatiecriteria, ontoereikend wordt geacht om een conclusie van bio-equivalentie te ondersteunen,
- adviseert het CHMP om toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen in de betrokken lidstaten te weigeren en om de vergunning voor het in de handel brengen te schorsen in de landen waar het product momenteel is toegelaten.

BIJLAGE III

**VOORWAARDEN VOOR DE OPHEFFING VAN DE SCHORSING VAN DE
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

De rapporterende lidstaat, Nederland, zal de gegevens van een nieuw bio-equivalentieonderzoek beoordelen. Als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan, kan de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen worden opgeheven.

De vergunninghouder moet een nieuw bio-equivalentieonderzoek, zowel onder nuchtere omstandigheden als onder omstandigheden na voedselinname, uitvoeren dat bij toepassing van een smaller acceptatiebereik (90-111 %) voor het 90 %-betrouwbaarheidsinterval de bio-equivalentie van Ciclosporin IDL aantoont.