

## **ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,  
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCA I PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY  
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<b><u>Państwo członkowskie (UE/EOG)</u></b>	<b><u>Podmiot odpowiedzialny</u></b>	<b><u>Wnioskodawca</u></b>	<b><u>Nazwa własna</u></b>	<b><u>Moc</u></b>	<b><u>Postać farmaceutyczna</u></b>	<b><u>Droga podania</u></b>
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka	podanie doustne
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka	podanie doustne
Belgia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka	podanie doustne
Niemcy		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka	podanie doustne
Niemcy		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka	podanie doustne
Niemcy		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka	podanie doustne
Włochy		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka	podanie doustne
Włochy		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka	podanie doustne
Włochy		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka	podanie doustne
Holandia	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka miękka	podanie doustne
Holandia	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka miękka	podanie doustne
Holandia	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka miękka	podanie doustne
Hiszpania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka	podanie doustne
Hiszpania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka	podanie doustne
Hiszpania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka	podanie doustne
Szwecja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka	podanie doustne

<b><u>Państwo członkowskie (UE/EOG)</u></b>	<b><u>Podmiot odpowiedzialny</u></b>	<b><u>Wnioskodawca</u></b>	<b><u>Nazwa własna</u></b>	<b><u>Moc</u></b>	<b><u>Postać farmaceutyczna</u></b>	<b><u>Droga podania</u></b>
Szwecja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka	podanie doustne
Szwecja		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka	podanie doustne
Wielka Brytania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	kapsułka	podanie doustne
Wielka Brytania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	kapsułka	podanie doustne
Wielka Brytania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCJA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	kapsułka	podanie doustne

## **ANEKS II**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ODMOWY**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU CICLOSPORIN IDL

Cyklosporyna to lek immunosupresyjny, inhibitor kalcyneuryny. Cyklosporyna jest wskazana po przeszczepach narządów (np. w zapobieganiu lub leczeniu odrzutów przeszczepów organów litych, przeszczepów szpiku kostnego, w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi) i w chorobach autoimmunologicznych (np. zespół nerczycowy, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry).

Referencyjnym produktem leczniczym jest zatwierdzony w Niemczech preparat Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

Poniżej przedstawiono główne wyniki z dokumentacji na poparcie wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Zmienna	Na czczo Estymacja punktowa (%) dla produktu badanego/referencyjnego (90% przedział ufności)	Po posiłku Estymacja punktowa (%) dla produktu badanego/referencyjnego (90% przedział ufności)
AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng/godz./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)

Podczas procedury wzajemnego uznania (NL/H 1420/001-003/MR) podniesiono kwestię potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego na następującej podstawie: równoważność biologiczna nie została w dostateczny sposób udowodniona.

CHMP wystosował listę pytań do podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i do grupy ekspertów z dziedziny farmakokinetyki z grupy roboczej ds. skuteczności w celu skonsultowania następujących zagadnień:

**1)** Pierwsze poruszone przez CHMP zagadnienie dotyczyło kwestii, czy do oceny równoważności biologicznej w warunkach na czczo należało zastosować normalny (80–125%) czy zawężony (90-111%) zakres akceptacji, biorąc pod uwagę fakt, że cyklosporyna jest uważana za „wysoce zmienny lek” o wąskim zakresie terapeutycznym.

Podmiot odpowiedzialny odpowiedział, że cyklosporyna, pomimo że jest lekiem wysoce zmiennym, nie powinna być uznana za lek o niskim wskaźniku terapeutycznym (NTI), ponieważ brak jest dowodów klinicznych na poparcie takiej klasyfikacji.

Klasyfikacja cyklosporyny jako leku NTI mogła być przyjęta na podstawie zdarzeń niepożądanych związanych z jej stosowaniem lub jednoczesnego stosowania innych leków. Liczba zdarzeń niepożądanych może mieć związek z dużego stopnia zmiennością stężenia we krwi leku referencyjnego, która wystąpi, jeśli lek będzie przyjmowany niezależnie od posiłku, i z brakiem zaleceń odnośnie do przyjmowania posiłków. Skutkiem tego mogą być duże wahania stężenia leku we krwi, ponieważ wykazano, że spożycie posiłku ma bardzo niekorzystny wpływ na wchłanianie (do około 30-procentowego zmniejszenia C<sub>max</sub> i 15-procentowego zmniejszenia AUC) produktu referencyjnego. Wpływ pokarmu na stężenie leku we krwi, duża zmienność stężeń we krwi i wynikające z tego zdarzenia niepożądane mogą równie dobrze być kolejnymi powodami nadania produktowi referencyjnemu miana leku NTI.

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego nawet gdyby uznać preparat Ciclosporin za lek NTI, należałoby przyjąć normalny zakres akceptacji wynoszący 80–125%.

CHMP zgodził się ze stanowiskiem grupy ekspertów w zakresie farmakokinetyki EWP, że skoro cyklosporyna jest uznana za lek o niskim wskaźniku terapeutycznym, dla AUC należało przyjąć zawężony (90–111%) zakres akceptacji.

CHMP przyznał, że nie przedstawiono kalkulacji wskaźnika terapeutycznego (TI) dla cyklosporyny, ale nie zgodził się z twierdzeniem podmiotu odpowiedzialnego, że jest ona oparta na profilu zdarzeń niepożądanych.

Aby uzasadnić twierdzenie, że cyklosporyna jest lekiem NTI, CHMP odniósł się do stosowania cyklosporyny u osób po przeszczepach ze względu na to, że w tych sytuacjach klinicznych lek jest stosowany w wysokich dawkach i przez długi czas. Uzasadnienie opiera się na ocenie klinicznej zarówno z punktu widzenia skuteczności, jak i bezpieczeństwa w następujący sposób:

- Z punktu widzenia skuteczności nieosiągnięcie stężeń terapeutycznych może mieć poważne konsekwencje i dlatego w ChPL wyraźnie podano, że podczas leczenia cyklosporyną i w trakcie zmiany preparatu bardzo ważne jest monitorowanie stężenia leku we krwi.
- Profil bezpieczeństwa cyklosporyny jest także bardzo istotny. Szczególnie ważne jest monitorowanie czynności nerek i wątroby oraz ciśnienia tętniczego, ponieważ zdarzenia niepożądane zgłaszane są bardzo często, a w populacji po przeszczepach mogą mieć poważne skutki klinicznie.

**2)** Drugie pytanie postawione przez CHMP brzmiało: czy taki sam zakres akceptacji (normalny lub zawężony) powinien być przyjęty dla AUC i Cmax.

Podmiot odpowiedzialny odpowiedział, że brak jest przekonujących powodów, dla których zakres (80–125%) miałby być różny dla AUC i Cmax. Różnice w Cmax zostały uznane za mniej znaczące, ponieważ szczytowe stężenie utrzymuje się przez bardzo krótki czas, podczas gdy AUC odpowiada całkowitej ekspozycji na lek; uznano jednak, że należy wykorzystać zwykle stosowany zakres akceptacji.

CHMP uznał, że skoro cyklosporyna jest lekiem NTI, zawężenie zakresu przedziału ufności do 90-111% zminimalizowałoby ryzyko nadmiernej lub niedostatecznej ekspozycji. Przy wnioskach dotyczących leków generycznych nie ocenia się innych danych poza równoważnością biologiczną i dlatego ich zatwierdzenie powinno być poparte pewnością, że takie ryzyko zostało maksymalnie zredukowane poprzez zawężenie CI. Ten wąski zakres powinien być przyjęty zarówno dla AUC, jak i Cmax, jako że wartości któregokolwiek z tych dwóch parametrów wykraczające poza zakres mogą doprowadzić do niepożądanych skutków dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa.

W przedstawionym badaniu dotyczącym oceny równoważności biologicznej w warunkach na czczo 90% przedział ufności dla Cmax nie spełnia węższych kryteriów akceptacji 90-111%.

**3)** Trzecie pytanie zadane przez CHMP brzmiało: czy takie same wymogi należało zastosować do oceny równoważności biologicznej podczas stosowania po posiłku wysokotłuszczowym.

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego podczas oceny stosowania leku po posiłku wysokotłuszczowym zazwyczaj należy stosować takie same wymogi. Przekonywano, że ponieważ różnice obserwowane między produktem badanym a referencyjnym w warunkach po posiłku nie zależały od produktu badanego, lecz od bardzo znaczącego wpływu pokarmu na stężenia we krwi produktu referencyjnego, nie wystąpiły zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa w przypadku cyklosporyny IDL i można zaakceptować górną granicę 90% przedziału ufności dla porównania Cmax (137%) (patrz punkt 4 poniżej).

Grupa ekspertów w zakresie farmakokinetyki EWP stwierdziła, że skoro cyklosporyna może być podawana niezależnie od posiłku, wymogi w odniesieniu do badań dotyczących równoważności biologicznej powinny być takie same w warunkach na czczo i po posiłku. CHMP uznał, że na podstawie uzyskanych wyników równoważności biologicznej nie można ustalić skuteczności i bezpieczeństwa. Zwłaszcza górna granica przedziału ufności dla porównania Cmax wykraczała nawet poza standardowy zakres akceptacji.

4) Czwarta kwestia podniesiona przez CHMP dotyczyła wpływu posiłku na cyklosporynę. W ChPL preparatu Sandimmun Optoral dopuszcza się stosowanie leku niezależnie od posiłku, co wskazuje, że znany wpływ pokarmu na cyklosporynę (około 26-procentowe zmniejszenie C<sub>max</sub> i 15-procentowe zmniejszenie AUC) nie ma znaczenia klinicznego. W związku z powyższym postawione pytanie brzmiało: czy zmniejszony wpływ posiłku na właściwości farmakokinetyczne generycznej postaci cyklosporyny może być uznany za dopuszczalny w przypadku „wniosku generycznego”, nawet jeśli prowadzi to do braku zgodności z wcześniej określonymi kryteriami akceptacji (np. 80–125%), aby wnioskować równoważność biologiczną w warunkach po posiłku (w tym przypadku z 90% CI dla C<sub>max</sub> wielkości 1,09–1,37).

Podmiot odpowiedzialny odpowiedział, że zmniejszony wpływ posiłku na właściwości farmakokinetyczne generycznej postaci cyklosporyny w porównaniu z preparatem innowacyjnym powinien być traktowany jako przewaga nad produktem referencyjnym i nieodparty argument za jej zatwierdzeniem. Ponadto w przewodniku dla pacjenta po przeszczepie (University of Southern California – Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program) zalecane jest przyjmowanie cyklosporyny przed posiłkiem dla lepszego wchłaniania w żołądku. W rutynowej praktyce klinicznej stosuje się monitorowanie w celu utrzymania terapeutycznego stężenia leku i kontroli bezpieczeństwa stosowania.

Grupa ekspertów w zakresie farmakokinetyki EWP, z którą konsultował się CHMP, uznała, że w praktyce klinicznej często zaleca się, aby cyklosporyna była przyjmowana w ustalony sposób w stosunku do posiłku. Zalecono więc, że generyczny produkt cyklosporyny ma być równoważny biologicznie z lekiem oryginalnym zarówno w warunkach na czczo jak i po posiłku.

CHMP uznał, że wpływ posiłku obserwowany w przypadku preparatu Ciclosporin IDL jest mniejszy niż wpływ na lek innowacyjny i że może być to potraktowane jako przewaga produktu, który może być stosowany niezależnie od posiłku. Przy braku innych danych nie jest jednak możliwe potwierdzenie, że w warunkach po posiłku produkt badany jest równoważny biologicznie i będzie miał ten sam profil skuteczności i bezpieczeństwa co lek innowacyjny.

W czasie procedury miały miejsce wyjaśnienia ustne, podczas których podmiot odpowiedzialny przedstawił swój pogląd, że:

– nadal nie istnieje kliniczna, oparta na faktach klasyfikacja preparatu Ciclosporin jako leku NTL, jest ona trudna do obliczenia i opiera się wyłącznie na zdarzeniach niepożądanych, co uzasadniono już wcześniej;

– 90% przedział ufności odnosi się do wpływu na populację, podczas gdy w praktyce klinicznej znaczna zmienność wewnątrzosobnicza ma krytyczne znaczenie dla zmieniających się stężeń cyklosporyny we krwi i z tego powodu prowadzi się monitorowanie za pomocą częstych pomiarów stężeń leku w osoczu nawet w przypadku przodującej marki; te rutynowo przeprowadzane oznaczenia umożliwią bezpośrednie wyrównanie wahań rzędu 10–20%.

Nowe dane wskazują, że właściwe monitorowanie leczenia może radykalnie zmniejszyć występowanie ostrych odrzutów u biorców de novo i zmniejszyć odrzuty przewlekłe i wpływy drugorzędowe podczas prowadzenia pacjentów po przeszczepach, ponieważ w przypadku cyklosporyny zmienność wewnątrzosobnicza i międzyosobnicza jest w rzeczywistości bardziej problematyczna niż wskaźnik terapeutyczny.

Po wyjaśnieniach ustnych CHMP uznał, że przedstawione dane i ich uzasadnienie nie były odpowiednie, aby potwierdzić równoważność biologiczną pomiędzy lekiem badanym a oryginalnym.

CHMP utrzymał swoją opinię, zgodnie z którą równoważność biologiczna preparatu Ciclosporin IDL i leku oryginalnego nie została odpowiednio wykazana ani podczas stosowania na czczo, ani po posiłku.

## **PONOWNE ROZPATRZENIE OPINII CHMP PRZYJĘTEJ W DNIU 23 KWIETNIA 2009 R.**

### *Podsumowanie podstaw do ponownego rozpatrzenia opinii*

Podmiot odpowiedzialny zdecydował się na złożenie odwołania i wszczął procedurę ponownego rozpatrzenia opinii CHMP na następujących podstawach:

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego z danych uzyskanych podczas badań równoważności biologicznej produkt badany cyklosporyna mieści się w zakresie 90-111% pod względem AUC i poniżej uznanej granicy 111% pod względem  $C_{max}$  w badaniu w warunkach na czczo, które odzwierciedla parametry farmakokinetyczne bez jakichkolwiek interakcji. W drugim badaniu przeprowadzonym w warunkach po posiłku wykazano, że posiłek miał mniejszy wpływ na preparat Ciclesporin IDL niż na referencyjny produkt firmy Novartis Neoral. Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że zagadnienie to powinno być wyjaśnione przez organy regulacyjne i należy je uwzględnić podczas oceny produktu badanego IDL, ponieważ może ono mieć kluczowe znaczenie w kwestiach związanych z bezpieczeństwem, biorąc po uwagę, że skuteczność była zachowana w każdym przypadku, jak wskazują wyniki AUC.

Podmiot odpowiedzialny podzielił swoją argumentację na dwie części: równoważność biologiczna i bezpieczne przejście na inny lek, oraz właściwości farmaceutyczne preparatów Sandimmun Optoral i Ciclesporin IDL w postaci mikroemulsji.

### **Równoważność biologiczna i bezpieczne przejście na inny lek**

Podmiot odpowiedzialny zacytował publikację *Narodowej Fundacji Nefrologicznej* z 1999 r., w której poruszono zagadnienia dotyczące braku równoważności biologicznej w przypadku immunosupresantów stosowanych przy przeszczepach narządów, i wprowadził termin „lek o krytycznym dawkowaniu”. Autorzy uznali więc zarówno cyklosporynę jak i takrolimus za leki o krytycznym dawkowaniu.

Podmiot odpowiedzialny zwrócił uwagę, że w ChPL preparatów Sandimmun i Neoral podano, iż te dwa produkty nie są równoważne biologicznie, jednak przejście z jednego leku na drugi jest dozwolone pod warunkiem prowadzenia odpowiedniej terapii monitorowanej za pomocą oznaczeń stężenia leku we krwi (ang. therapeutic drug monitoring, TDM). Oznacza to, iż jest to dobrze ustalona, powszechnie stosowana praktyka dawkowania cyklosporyny na podstawie stężenia leku we krwi.

CHMP uznał, iż podobnej argumentacji (powołującej się na TDM) nie należy stosować w przypadku jakiegokolwiek produktu generycznego w celu wytłumaczenia jakiegokolwiek nieudanej próby udowodnienia równoważności biologicznej. Produkt generyczny powinien zakładać możliwość stosowania go wymiennie z produktem oryginalnym bez konieczności wykonywania jakichkolwiek dodatkowych pomiarów. Rozpatrywany problem nie dotyczy możliwości wymiennego stosowania preparatu Sandimmun i jego ulepszonej postaci – preparatu Neoral – lecz braku udowodnionej równoważności biologicznej, ponieważ omawiana procedura dotyczy leku generycznego.

### *Równoważność biologiczna w warunkach na czczo*

W przypadku preparatu Ciclesporin IDL podmiot odpowiedzialny stwierdził, iż równoważność biologiczna w warunkach na czczo została wykazana w przedziale ufności wynoszącym 80-125%. Górna granica 90% przedziału ufności dla  $C_{max}$ , która powinna być brana pod uwagę z racji bezpieczeństwa, znajduje się poniżej uznanej granicy (111%) dla leków NTI. Podmiot odpowiedzialny twierdził, iż te wyniki wskazują na jednakową skuteczność bez zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa w warunkach na czczo.

CHMP nie zgodził się z brakiem zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w warunkach na czczo i nie zaakceptował zastosowania asymetrycznego przedziału ufności. CHMP uznał, że nie wykazano równoważności biologicznej w warunkach na czczo. Ponadto podmiot odpowiedzialny nie przedstawił żadnych danych wskazujących na to, że wartości  $C_{max}$  wykraczające poza kryteria równoważności biologicznej nie zmieniają profilu skuteczności i bezpieczeństwa produktu w porównaniu z produktem referencyjnym.

### *Równoważność biologiczna w warunkach po posiłku*

Podmiot odpowiedzialny twierdził także, iż nie wykazano równoważności biologicznej w warunkach po posiłku, ponieważ pokarm ma znacznie mniejszy wpływ na farmakokinetykę preparatu Ciclosporin IDL niż w przypadku produktu referencyjnego.

CHMP zgodził się zasadniczo, że zmniejszoną wrażliwość wchłaniania cyklosporyny na obecność pokarmu można postrzegać jako korzyść, jednak produkt generyczny powinien być równoważny biologicznie i możliwy do stosowania wymiennie z produktem oryginalnym na podstawie równoważności biologicznej, a ta nie została wykazana.

CHMP rozpatrzył także przedstawione przez podmiot odpowiedzialny wyniki badania symulacyjnego dotyczącego farmakokinetyki stężeń cyklosporyny przy zastosowaniu dawek wielokrotnych obu produktów – referencyjnego i badanego – w warunkach po posiłku i na czczo. Wykazano, że zmienność dla każdego preparatu w warunkach po posiłku i na czczo jest znacznie mniejsza w przypadku leku badanego niż dla leku referencyjnego, choć różnice AUC są niewielkie.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że w konkretnym przypadku cyklosporyny oraz z uwagi na zmienność międzyosobniczą, najważniejszym warunkiem uniknięcia jakichkolwiek problemów dotyczących zdrowia publicznego jest monitorowanie stężeń leku we krwi.

CHMP zauważył, że podmiot odpowiedzialny podkreślił potrzebę rutynowej terapii monitorowanej za pomocą oznaczeń stężenia leku we krwi oraz przepisywanie cyklosporyny przez doświadczonych lekarzy, jednak te argumenty nie stanowią przeciwwagi dla braku wykazania równoważności biologicznej jakiegokolwiek związku proponowanego jako generyk produktu referencyjnego.

### **Właściwości farmaceutyczne preparatów Sandimmun Optoral i Ciclosporin IDL w postaci mikroemulsji**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wcześniej przeprowadzone badania wskazujące, że rozmiar kropelek emulsji i jednoczesne spożycie posiłku mają wpływ na wchłanianie cyklosporyny w jelicie cienkim przy podawaniu doustnym, co może mieć wpływ na parametry farmakokinetyczne leku. Podmiot odpowiedzialny porównał preparat Neoral z 3 seriami preparatu Ciclosporin IDL. Wykazano, że rozmiary kropelek emulsji badanego i referencyjnego leku są porównywalne, a niewielka różnica rozmiaru cząsteczek może wyjaśnić mniejszy wpływ obecności pokarmu na wchłanianie jelitowe. Nieco mniejszy rozmiar cząsteczek w preparacie Ciclosporin IDL powinien być postrzegany jako korzyść w kontekście wchłaniania przy obecności pokarmu.

CHMP uznał, że rozmiar cząsteczek nie jest odpowiednim argumentem, aby zaakceptować szerszy zakres równoważności biologicznej dla cyklosporyny. Choć może to stanowić wyjaśnienie dla zmniejszonego wpływu pokarmu na produkt, nie wnosi to żadnych dodatkowych informacji dotyczących możliwości przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Ciclosporin IDL jako leku generycznego równoważnego biologicznie z produktem referencyjnym.

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka**

Cyklosporynę uznano za lek NTI, co podmiot odpowiedzialny uznał w przedstawionych podstawach do ponownego rozpatrzenia opinii.

Przedstawione dane wskazały, że 90% przedział ufności dla  $C_{max}$  nie mieści się w zakresie standardowej (80-125%) akceptacji w warunkach po posiłku oraz zawężonej (90-111%) akceptacji w warunkach na czczo, a odpowiednia wartość AUC wykracza poza zawężony zakres akceptacji w warunkach po posiłku.

CHMP uznał, że nie wykazano w przekonujący sposób równoważności biologicznej, zatem stosunek korzyści do ryzyka jest niekorzystny i nie można zalecić przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu dla preparatu Ciclosporin IDL.

CHMP podtrzymał zatem swoją opinię i raport z oceny z dnia 15 kwietnia 2009 r. stwierdzające, że równowaga biologiczna z lekiem oryginalnym nie została wykazana, a stosunek korzyści do ryzyka preparatu Ciclosporin IDL został uznany za niekorzystny.

CHMP wydał negatywną końcową opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanych państwach członkowskich i zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w tych krajach, gdzie produkt jest obecnie zatwierdzony.

## PODSTAWY DO ODMOWY

Zważywszy, że:

– procedura arbitrażu dotyczyła równoważności biologicznej pomiędzy generycznym preparatem Ciclosporin IDL i lekiem oryginalnym;

cyklosporyna została uznana za „lek o krytycznym dawkowaniu” o niskim wskaźniku terapeutycznym. Uznano, że wyniki dotyczące równoważności biologicznej spełniające zawężone (90-111%) kryteria akceptacji dla AUC w warunkach na czczo, spełniające standardowe (80-125%) kryteria akceptacji dla C<sub>max</sub> w warunkach na czczo, a niespełniające nawet standardowych kryteriów akceptacji w warunkach po posiłku, są niewystarczające na poparcie wniosku o uznanie równoważności biologicznej.

CHMP zalecił odmowę przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanych państwach członkowskich i zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu preparatu Ciclosporin IDL w krajach, gdzie produkt jest już zatwierdzony.

**ANEKS III**

**WARUNKI ZNIESIENIA ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU**

Referencyjne państwo członkowskie, Holandia, dokona oceny wyników nowego badania równoważności biologicznej i jeśli zostaną spełnione poniższe warunki, zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu będzie mogło zostać zniesione.

Podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić nowe badanie dotyczące oceny równoważności biologicznej preparatu Ciclosporin IDL na czczo i po posiłku z przyjęciem zawężonego zakresu akceptacji (90–111%) dla 90% przedziału ufności.