

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT, SÖKANDE/INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Oral användning
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Oral användning
Belgien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Tyskland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Oral användning
Tyskland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Oral användning
Tyskland		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Oral användning
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Oral användning
Italien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Nederländerna	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel, mjuk	Oral användning
Nederländerna	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel, mjuk	Oral användning
Nederländerna	IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel, mjuk	Oral användning
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Oral användning
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Oral användning

<u>Medlemsstat EU/EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökande</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Spanien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Oral användning
Sverige		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning
Storbritannien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Kapsel	Oral användning
Storbritannien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Kapsel	Oral användning
Storbritannien		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANKRIKE	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	Kapsel	Oral användning

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL AVSLAG

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV CICLOSPORIN IDL

Ciklosporin är en kalcineurinhämmare och som sådan ett immunsuppressivt läkemedel. Ciklosporin är indicerat vid transplantation (till exempel för att förhindra eller behandla avstötning efter organtransplantation, benmärgstransplantation, graft-versus-host reaktion) och autoimmuna sjukdomar (till exempel nefrotiskt syndrom, reumatoid artrit, psoriasis och atopisk dermatit). Det referensläkemedel som har godkänts i Tyskland är Sandimmun Optoral 25 mg kapslar.

Viktiga resultat från den dokumentation som lämnats in till stöd för ansökan om godkännande för försäljning visas nedan.

Variabel	Fastande Punktestimat (%) för test/referens (90 % CI)	Efter intag av föda Punktestimat (%) för test/referens (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)

Under förfarandet för ömsesidigt erkännande (MRP) (NL/H/1402/001-003/MR) framfördes farhågor om potentiell allvarlig risk för folkhälsan eftersom bioekvivalens inte hade visats i tillräcklig grad.

CHMP riktade en lista med frågor till innehavaren av godkännandet för försäljning och till expertgruppen för farmakokinetik inom arbetsgruppen för läkemedelseffekt,(EWP-PK) för samråd om följande punkter:

1) Den första fråga som CHMP tog upp gällde huruvida man borde tillämpa ett normalt (80–125 %) eller ett smalt (90-111 %) toleransintervall för bedömning av bioekvivalens vid fasta med tanke på att ciklosporin bör betraktas som ett läkemedel med ”mycket stor variabilitet” (*highly variable drug*) med ett smalt terapeutiskt index.

Innehavaren av godkännande för försäljning svarade att ciklosporin, trots att det har stor variabilitet, inte bör betraktas som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index eftersom det saknas kliniska belägg för en sådan klassificering.

Det är möjligt att klassificeringen av ciklosporin som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index har varit baserad på biverkningar i samband med användningen av läkemedlet eller samtidig användning av andra läkemedel.

Antalet biverkningar kan ha samband med de stora variationer i blodkoncentrationen av referensläkemedlet som blir följderna om det tas utan hänsyn till intag av föda och avsaknaden av anvisningar om födointag. Detta kan resultera i stora svängningar i blodkoncentrationen eftersom man har visat att födointag har en mycket negativ inverkan på upptaget av referensläkemedlet (en minskning av C_{max} med upp till omkring 30 % och en minskning av AUC med 15 %). Effekten av födointag på blodkoncentrationen, de stora variationerna i nivåerna i blodet samt de biverkningar som kan bli resultatet kan mycket väl vara andra skäl för att klassificera referensläkemedlet som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index.

Innehavaren av godkännandet för försäljning anser att även om ciklosporin skulle betraktas som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index bör man ändå använda det normala toleransintervallet 80-125 %.

CHMP instämde med EWP:s expertgrupp för farmakokinetik om att om ciklosporin betraktas som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index bör man använda ett smalare toleransintervall (90–111 %) för AUC.

CHMP bekräftade att det inte finns någon inrapporterad beräkning av terapeutiskt index (TI) för ciklosporin men bestred påståendet från innehavaren av godkännandet för försäljning att detta bygger på biverkningsprofilen.

Ciklosporin administreras i höga doser och under långa tidsperioder i en klinisk transplantationsmiljö och CHMP hänvisar till denna indikation för att motivera klassificeringen av ciklosporin som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index. Denna klassificering bygger på kliniska omdömen, både ur effektsynpunkt och säkerhetsynpunkt, enligt följande:

– Ur effektsynpunkt kan det få förödande konsekvenser om man inte uppnår terapeutiska nivåer och därför sägs det tydligt i produktresumén att det är nödvändigt att övervaka blodnivåerna under behandling med ciklosporin och vid byte till en annan formulering.

– Ciklosporins säkerhetsprofil är också avgörande. Terapeutisk övervakning av njur- och leverfunktioner och blodtryck är nödvändig eftersom biverkningar rapporteras som mycket vanliga och kan vara kliniskt förödande i en transplanterad population.

2) Den andra frågan som togs upp av CHMP var huruvida samma toleransintervall (antingen normalt eller smalt) bör tillämpas för både AUC och C_{max}.

Innehavaren av godkännande för försäljning svarade att det inte tycks finnas några övertygande skäl till varför intervallet (80–125 %) skulle vara olika för C_{max} och AUC. Skillnader i C_{max} ansågs vara mindre viktiga eftersom ett toppvärde endast vidmakthålls under en kort tidsperiod, medan AUC återger den totala exponeringen för läkemedlet, men man ansåg det lämpligt att använda det vedertagna intervallet.

CHMP ansåg att eftersom ciklosporin är ett läkemedel med smalt terapeutiskt index skulle risken för över- eller underexponering minimeras om konfidensintervallet (CI) minskades till 90–111 %. För generiska läkemedel bedöms endast bioekvivalens och därför bör man vid godkännande kunna förlita sig på att sådana risker reduceras så mycket som möjligt genom att minska CI. Detta smala intervall bör gälla för både AUC och C_{max} eftersom värden utanför intervallet för endera parametern kan leda till oönskade konsekvenser avseende effekt och/eller säkerhet.

I den provning av bioekvivalens vid fasta som har lagts fram uppfyller inte konfidensintervallet på 90 % för C_{max} de smalare acceptanskriterierna på 90–111 %.

3) Den tredje punkt som togs upp av CHMP gällde huruvida samma krav bör användas för bedömning av bioekvivalens vid fettrikt födointag.

Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att samma krav vanligtvis bör tillämpas när det gäller studier vid fettrikt födointag. För Ciklosporin IDL hävdade man att de skillnader som observerats mellan det undersökta läkemedlet och referensläkemedlet vid intag av föda inte berodde på det undersökta läkemedlet utan på den starka effekten som födan hade på blodnivåerna av referensläkemedlet och att det därför inte förelåg några säkerhetsproblem, samt att den övre 90-procentiga konfidensgränsen för jämförelse av C_{max} (137 %) var godtagbar (se 4 nedan).

EWP:s expertgrupp för farmakokinetik förordade att eftersom ciklosporin kan ges antingen med eller utan samtidigt födointag, bör kraven när det gäller bioekvivalens vara de samma både vid fasta och vid intag av föda. CHMP kom fram till att observerade data om bioekvivalens inte var tillräckliga för att fastställa effekt och säkerhet. Den övre konfidensgränsen för jämförelse av C_{max} låg till och med utanför det vedertagna toleransintervallet.

4) Den fjärde frågan som togs upp av CHMP var effekten av föda på ciklosporin.

Enligt produktresumén för Sandimmun Optoral är det tillåtet att administrera läkemedlet utan hänsyn till födointag, vilket innebär att den kända effekten på ciklosporin av födointag (ungefär 26 % minskning av C_{max} och 15 % minskning av AUC) inte anses vara kliniskt relevant. Mot denna bakgrund var frågan om en reducerad inverkan av föda på farmakokinetiken för generiskt ciklosporin kan anses vara godtagbart vid ansökan om ett generiskt läkemedel, även om det skulle innebära att det

inte uppfyller det fördefinierade acceptanskriteriet (t.ex. 80–125 %) för att fastställa bioekvivalens efter intag av föda (i detta fall med ett 90-procentigt konfidensintervall för C_{max} på 1,09–1,37).

Innehavaren av godkännandet för försäljning svarade att den reducerade effekten av föda på farmakokinetiken för generiskt ciklosporin jämfört med originalformuleringen kan betraktas som en fördel jämfört med referensläkemedlet och ett övertygande argument för att godkänna det förra. Dessutom rekommenderas i Transplant Patient Guide (University of Southern California-Cardiothoracic Surgery and Pancreas Transplant Program) att ciklosporin ska tas före måltid för bättre absorption i magsäcken. I klinisk rutinpraxis görs terapeutisk läkemedelsövervakning för att kontrollera och övervaka säkerheten.

CHMP rådfrågade EWP:s expertgrupp för farmakokinetik, som menade att det i klinisk praxis ofta rekommenderas att ciklosporin ska tas på ett standardiserat sätt i förhållande till föda. De förordade därför att ett generiskt läkemedel med ciklosporin bör vara bioekvivalent med originalläkemedlet både vid fasta och efter intag av föda.

CHMP medgav att den effekt av födointag som iakttagits på Ciclosporin IDL är lägre än effekten på originalläkemedlet och att det kan vara en fördel för ett läkemedel som kan administreras både med och utan föda. I avsaknad av andra data är det dock omöjligt att bekräfta att det undersökta läkemedlet är bioekvivalent vid födointag och således kommer att ha samma effekt- och säkerhetsprofil som originalläkemedlet.

I förfarandet ingick en muntlig förklaring, vid vilken innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade sin uppfattning att

– kliniska belägg för klassificeringen av ciklosporin som ett läkemedel med smalt terapeutiskt index saknas fortfarande, är svåra att beräkna och bygger endast på de biverkningar för vilka det redan finns en förklaring,

– det 90-procentiga konfidensintervallet avser effekter på populationen, men i klinisk praktik är den kraftiga variationen hos den enskilda individen avgörande för de skiftande blodnivåerna av ciklosporin. Därför övervakas dessa genom frekventa mätningar av plasmakoncentrationen inför nästföljande dos, till och med för det ledande läkemedlet, och dessa bestämningar som utförs rutinemässigt gör det möjligt att omedelbart korrigera avvikelser på 10 % eller 20 %.

Det finns nya data som tyder på att lämplig terapeutisk övervakning radikalt kan minska incidensen av akut avstötning hos nya mottagare och förbättra kronisk avstötning och sekundära effekter hos transplanterade patienter på underhållsbehandling. Vad gäller ciklosporin är variationerna hos enskilda patienter och mellan patienter faktiskt mer problematiskt än läkemedlets terapeutiska index.

Efter den muntliga förklaringen kom CHMP fram till att de data och den motivering som lagt fram inte var tillräckliga för att bekräfta bioekvivalens mellan det undersökta läkemedlet och originalläkemedlet.

CHMP vidhöll sin slutsats att bioekvivalens för Ciclosporin IDL med originalläkemedlet inte hade visats i tillräcklig grad, vare sig vid fasta eller efter födointag.

OMPRÖVNING AV CHMP:S YTTRANDE ANTAGET DEN 23 APRIL 2009

Sammanfattning av motivering för omprövning

Innehavaren av godkännandet för försäljning beslutade att överklaga och inledde en omprövning av CHMP:s yttrande på följande grunder:

Innehavaren av godkännandet för försäljning anser, på grundval av data från bioekvivalensstudierna, att det undersökta ciklosporinläkemedlet ligger i intervallet 90 %–111 % för AUC och mindre än 111 % av referensläkemedlet för C_{max} i de studier som utförts vid fasta, vilket återspeglar de farmakokinetiska parametrarna utan någon interaktion. Den andra studien utfördes efter intag av föda och visade att Ciclosporin IDL påverkades i mindre utsträckning av föda än referensläkemedlet

Novartis Neoral. Innehavaren av godkännandet för försäljning framhöll att denna fråga måste behandlas av tillsynsmyndigheterna och att den bör beaktas vid utvärderingen av den undersökta produktformuleringen. Man menade att den kan spela en avgörande roll för säkerhetsfrågorna, med tanke på att effekten hur som helst bibehölls, vilket framgår av resultaten för AUC.

Innehavaren av godkännandet för försäljning delade upp sin bevisföring i två delar: bioekvivalens och säkert byte samt farmaceutiska egenskaper för mikroemulsioner med Sandimmun Optoral och Ciclosporin IDL

Bioekvivalens och säkert byte

Innehavaren av godkännandet för försäljning citerade en publikation från *The National Kidne Foundation* 1999 som handlade om oro för bristande ekvivalens hos immunsuppressiva läkemedel för transplanterade organ och introducerade begreppet läkemedel med kritisk dos (critical-dose drug). Författarna ansåg att både ciklosporin och takrolimus var läkemedel med kritisk dos.

Innehavaren av godkännandet för försäljning konstaterade att det i produktresuméerna för Sandimmun och Neoral sägs att de två läkemedlen inte är bioekvivalenta, men att det är tillåtet att byta mellan dessa läkemedel med en lämplig terapeutisk läkemedelsövervakning (therapeutic drug monitoring, TDM), vilket tyder på att det är etablerad praxis att låta blodkoncentrationerna styra doseringen av ciklosporin.

CHMP ansåg att sådana argument (användning av TDM) inte kan användas för att bortförklara ett misslyckande att påvisa bioekvivalens för något generiskt läkemedel. Det bör vara möjligt att använda ett generiskt läkemedel omväxlande med ett originalläkemedel utan att vidta några extra åtgärder. Här handlar det uppenbarligen inte om ett problem om utbytbarhet mellan Sandimmun och dess optimerade formulering Neoral, utan om en avsaknad av belägg för bioekvivalens, eftersom detta är ett generiskt förfarande.

Bioekvivalens vid fasta

När det gäller Ciclosporin IDL hävdade innehavaren av godkännandet för försäljning att bioekvivalens har fastställts vid fasta i CI (80–125 %). Den övre 90-procentiga konfidensgränsen för C_{max} , vilket är det som bör beaktas när det gäller säkerheten, ligger under den accepterade gränsen (111 %) för läkemedel med smalt terapeutiskt index. Innehavaren av godkännandet för försäljning hävdar att dessa resultat visar likvärdig effekt utan säkerhetsproblem i fastande tillstånd.

CHMP höll inte med om att det inte finns några säkerhetsproblem vid fasta och godkände inte användningen av asymmetriska CI. CHMP kom fram till att bioekvivalens vid fasta inte har påvisats. Dessutom hade innehavaren av godkännandet för försäljning inte lämnat in några data som visar att C_{max} -värden utanför kriterierna för bioekvivalens inte förändrar läkemedlets effekt/säkerhet i jämförelse med referensläkemedlet.

Bioekvivalens efter intag av föda

Innehavaren av godkännandet för försäljning påstod även att bioekvivalens efter intag av föda inte har påvisats, eftersom farmakokinetiken för formuleringen Ciclosporin IDL påverkas av föda i betydligt mindre utsträckning än referensläkemedlet.

CHMP instämmer i princip i att en minskad känslighet hos ciklosporin när det gäller intag av föda kan betraktas som en fördel, men en generisk produkt bör vara bioekvivalent och det bör vara möjligt att använda den omväxlande med ett originalläkemedel grundat på bioekvivalens och detta har inte påvisats.

CHMP beaktade även de data som innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in för farmakokinetiska simuleringar av ciklosporinkoncentrationer för både referensläkemedel och undersökt läkemedel vid upprepade doser efter födointag och vid fasta. Dessa data visade att variationerna för varje formulering mellan födointag respektive fasta var mycket mindre för det undersökta läkemedlet än för referensläkemedlet, även om det inte finns några stora skillnader i arean under kurvan.

Innehavaren av godkännandet för försäljning påstod att just vad gäller ciklosporin, och på grund av variationerna mellan olika personer, är övervakningen av blodkoncentrationen det viktigaste kriteriet för att förhindra folkhälsoproblem.

CHMP konstaterade att innehavaren av godkännandet för försäljning framhöll behovet av rutinmässig TDM och att endast erfarna läkare ska tillåtas skriva ut ciklosporin, men dessa argument kan inte uppväga ett misslyckande att påvisa bioekvivalens för en förening som föreslås som generiskt läkemedel till referensläkemedlet.

Farmaceutiska egenskaper hos mikroemulsioner med Sandimmun Optoral och Ciclosporin IDL

Innehavaren av godkännandet för försäljning sammanfattade tidigare studier som visar att emulsionsdropparnas storlek och samtidigt intag av föda har en effekt på upptagningen av ciklosporin från tunntarmen när det administreras oralt, vilket kan inverka på läkemedlets farmakokinetiska parametrar. Innehavaren av godkännandet för försäljning jämförde Neoral och 3 satser av Ciclosporin IDL. Resultaten visade att emulsionsdropparnas storlek är jämförbara för det undersökta läkemedlet och referensläkemedlet och att den lilla skillnaden i partiklarnas storlek kunde förklara den lägre inverkan av föda på upptagningen i tarmarna. Den något mindre partikelstorleken hos Ciclosporin IDL bör ses som en fördel för upptaget vad gäller intag av föda.

CHMP ansåg att partiklarnas storlek inte är ett relevant argument för att acceptera ett större intervall för bioekvivalens för ciklosporin. Även om detta skulle kunna förklara den lägre inverkan av föda på produkten, så ger det inte någon ytterligare information vad gäller möjligheten att godkänna Ciclosporin IDL som en generisk bioekvivalent till ett referensläkemedel.

Bedömning av förhållandet mellan nytta och risk

Ciklosporin anses vara ett läkemedel med smalt terapeutiskt index och innehavaren av godkännandet för försäljning accepterade det i skälen för omprövning.

De inlämnade uppgifterna visade att det 90-procentiga konfidensintervallet för C_{max} ligger utanför det normala (80–125 %) toleransintervallet vid intag av föda och utanför det smala (90-111%) toleransintervallet vid fasta och att motsvarande värde för AUC överskrider det smala toleransintervallet vid intag av föda.

CHMP drog slutsatsen att bioekvivalens inte har påvisats på ett tillfredsställande sätt, att nytta/risk-förhållandet anses som negativt och att Ciclosporin IDL inte kan rekommenderas för godkännande. CHMP vidhöll således sitt yttrande och sin utvärderingsrapport av den 23 april 2009 med innebörden att bioekvivalens med originalläkemedlet inte har påvisats och att förhållandet mellan nytta och risk för Ciclosporin IDL anses vara negativt.

CHMP antog ett slutligt negativt yttrande som rekommenderade att godkännande för försäljning ska avslås i de berörda medlemsstaterna och att godkännandet för försäljning ska dras in i de medlemsstater där läkemedlet för närvarande är godkänt.

SKÄL TILL AVSLAG

CHMP har rekommenderat att godkännande för försäljning av Ciclosporin IDL avslås i de berörda medlemsstaterna och att godkännandet för försäljning dras in i de medlemsstater där läkemedlet för närvarande är godkänt, av följande skäl:

- Det hänskjutna ärendet avsåg bioekvivalens mellan det generiska läkemedlet Ciclosporin IDL och originalläkemedlet.
- Ciklosporin anses vara ett läkemedel med kritisk dos med ett smalt terapeutiskt index. Beläggen för bioekvivalens uppfyller snäva acceptanskriterier (90–111 %) för AUC i fastande tillstånd, uppfyller vedertagna acceptanskriterier (80–125 %) för C_{max} i fastande tillstånd, men uppfyller inte ens vedertagna acceptanskriterier efter intag av föda vilket inte anses tillräckligt för att stödja en slutsats om bioekvivalens.

BILAGA III

VILLKOR FÖR ATT HÄVA UPPHÄVANDET AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Referensmedlemsstaten, Nederländerna, kommer att analysera data från en ny bioekvivalensstudie och om följande villkor är uppfyllda kan upphävandet av försäljningsgodkännandet hävas.

Innehavaren av försäljningsgodkännandet ska genomföra en ny bioekvivalensstudie om fastande och icke-fastande tillstånd för att påvisa bioekvivalens för Ciclosporin IDL med ett snävare acceptansintervall (90–111 %) för det 90-procentiga konfidensintervallet.