

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES, LAS FORMAS FARMACÉUTICAS, LAS DOSIS Y LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO Y SOLICITANTES Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Cápsula	Vía oral
Bélgica		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Cápsula	Vía oral
Bélgica		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Cápsula	Vía oral
Alemania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Cápsula	Vía oral
Alemania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Cápsula	Vía oral
Alemania		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Cápsula	Vía oral
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	Cápsula	Vía oral
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	Cápsula	Vía oral
Italia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	Cápsula	Vía oral
Países Bajos	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIA		Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Cápsula blanda	Vía oral
Países Bajos	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIA		Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Cápsula blanda	Vía oral
Países Bajos	IDL, 36 avenue Hoche 75008 Paris. FRANCIA		Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Cápsula blanda	Vía oral
España		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporina IDL 25 mg	25 mg	Cápsula	Vía oral
España		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporina IDL 50 mg	50 mg	Cápsula	Vía oral

<u>Estado miembro UE/EEE</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
España		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporina IDL 100 mg	100 mg	Cápsula	Vía oral
Suecia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciklosporin IDL 25 mg	25 mg	Cápsula	Vía oral
Suecia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciklosporin IDL 50 mg	50 mg	Cápsula	Vía oral
Suecia		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciklosporin IDL 100 mg	100 mg	Cápsula	Vía oral
Reino Unido		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 25 mg	25 mg	Cápsula	Vía oral
Reino Unido		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 50 mg	50 mg	Cápsula	Vía oral
Reino Unido		IDL, 36 avenue Hoche, 75008 Paris. FRANCIA	Ciclosporin IDL 100 mg	100 mg	Cápsula	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE CICLOSPORIN IDL

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina y, por tanto, un medicamento inmunosupresor. Está indicada para la prevención o el tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos y de médula ósea, la enfermedad del injerto contra el huésped y las enfermedades autoinmunitarias (como síndrome nefrótico, artritis reumatoide, psoriasis o dermatitis atópica).

El medicamento de referencia autorizado en Alemania es: Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln.

A continuación se reproducen los resultados más importantes del expediente en apoyo de la solicitud de autorización de comercialización.

Variable	En ayunas Estimación puntual (%) para el producto de ensayo / referencia (IC 90 %)	Posprandial Estimación puntual (%) para el producto de ensayo / referencia (IC 90 %)
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)

En el procedimiento de reconocimiento mutuo (NL/H/1402/001-003/MR), se planteó una cuestión relacionada con un posible riesgo grave para la salud pública por los motivos siguientes: la bioequivalencia no había quedado suficientemente demostrada.

El CHMP remitió una lista de preguntas al titular de la autorización de comercialización y al grupo de expertos en farmacocinética del Grupo de trabajo sobre eficacia (EWP) para consultar los siguientes puntos:

1) La primera cuestión planteada por el CHMP era si debía aplicarse un margen de aceptación normal (80-125 %) o más estrecho (90-111 %) para evaluar la bioequivalencia en ayunas, puesto que la ciclosporina está considerada como un «medicamento muy variable» con un margen terapéutico estrecho.

El TAC respondió que la ciclosporina, a pesar de ser un medicamento muy variable, no debe considerarse como un medicamento con un índice terapéutico estrecho, puesto que no existen datos clínicos que justifiquen esa clasificación.

La clasificación de la ciclosporina como un medicamento con un índice terapéutico estrecho se habría basado en los acontecimientos adversos asociados a su uso o en el uso concomitante de otros medicamentos.

El número de acontecimientos adversos puede deberse a la marcada variación de las concentraciones plasmáticas del medicamento de referencia que se alcanzan cuando éste se administra sin tener en cuenta las comidas y sin que se den instrucciones sobre la ingesta de alimentos. En esas condiciones pueden darse importantes variaciones en las concentraciones plasmáticas, ya que se ha demostrado que el consumo de alimentos tiene un efecto muy negativo en la absorción (hasta casi un 30 % de reducción en la C_{max} y un 15 % de reducción en el AUC) del producto de referencia. El efecto de los alimentos en las concentraciones plasmáticas, la marcada variación de dichas concentraciones y los acontecimientos adversos resultantes podrían ser otros motivos para considerar el producto de referencia como un medicamento con un índice terapéutico estrecho.

En opinión del TAC, aunque se considere que la ciclosporina es un medicamento con un índice terapéutico estrecho, debe utilizarse el margen de aceptación normal del 80-125 %.

El CHMP se mostró de acuerdo con la posición del grupo de expertos en farmacocinética del EWP en el sentido de que, si se considera que la ciclosporina es un medicamento con un índice terapéutico estrecho, debe aplicarse un margen de aceptación estrecho (90-111 %) para el AUC.

El CHMP reconoció que no se había realizado un cálculo del índice terapéutico (IT) para la ciclosporina, pero se mostró en desacuerdo con la afirmación del TAC de que éste se habría basado en el perfil de acontecimientos adversos.

Puesto que la ciclosporina se administra en dosis elevadas y durante largos períodos de tiempo en el contexto clínico de un trasplante, el CHMP se remite a esta indicación para justificar que la ciclosporina sea un medicamento con un índice terapéutico estrecho. Dicha justificación se basa en el juicio clínico, tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la seguridad:

- En cuanto a la eficacia, el hecho de no alcanzar unas concentraciones terapéuticas puede tener consecuencias devastadoras y, por tanto, en el RCP se advierte claramente que es fundamental vigilar las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento con ciclosporina y cuando se cambie a otra formulación.

- El perfil de seguridad de la ciclosporina es también crítico. La vigilancia terapéutica de las funciones renal y hepática y de la presión arterial es esencial, ya que se han comunicado acontecimientos adversos muy frecuentes que pueden tener consecuencias médicamente devastadoras en los pacientes trasplantados.

2) La segunda cuestión planteada por el CHMP era si debía aplicarse el mismo margen de aceptación (normal o más estrecho) tanto al AUC como a la C_{max} .

El TAC respondió que no parece existir una razón convincente para que el margen (80-125 %) deba ser diferente para la C_{max} y para el AUC. Las diferencias en la C_{max} se consideran menos importantes, porque la concentración máxima se mantiene sólo durante un breve período de tiempo, mientras que el AUC representa la exposición total al medicamento, pero se consideró que debía utilizarse el margen convencional.

El CHMP estimó que al ser la ciclosporina un medicamento con un índice terapéutico estrecho, el empleo de un margen más estrecho para el intervalo de confianza (IC), de 90-111 %, minimizaría el riesgo de una exposición excesiva o insuficiente. En el caso de las solicitudes para genéricos, no se evalúan más datos que la bioequivalencia y, por tanto, la aprobación debe basarse en la confianza de que ese riesgo se reduzca al máximo con un IC más estrecho. Ese margen más estrecho debe aplicarse tanto al AUC como a la C_{max} , ya que los valores de cualquiera de esos dos parámetros que queden fuera de dicho margen pueden tener consecuencias no deseadas para la eficacia o la seguridad.

En el ensayo de bioequivalencia «en ayunas» presentado, el intervalo de confianza del 90 % para la C_{max} no cumple los criterios de aceptación más estrictos del 90-111 %.

3) La tercera cuestión planteada por el CHMP era si debían aplicarse los mismos requisitos para evaluar la bioequivalencia después de una comida con un alto contenido en grasas.

En opinión del TAC, normalmente deben aplicarse los mismos requisitos a los estudios realizados después de una comida con un alto contenido en grasas. En el caso de Ciclosporin IDL, se alegó que, dado que las diferencias observadas entre los productos de ensayo y de referencia en condiciones posprandiales no obedecieron al producto evaluado, sino al gran efecto de los alimentos sobre las concentraciones sanguíneas del producto de referencia, no surgieron problemas de seguridad y se aceptó el límite superior del intervalo de confianza del 90 % para la comparación de la C_{max} (137 %) (véase 4, más adelante).

El grupo de expertos en farmacocinética del EWP indicó que, puesto que la ciclosporina puede administrarse con o sin alimentos, los requisitos con respecto a la bioequivalencia deben ser los mismos en ayunas y en condiciones posprandiales. El CHMP advirtió que los datos de bioequivalencia observados eran insuficientes para establecer la eficacia y la seguridad. En concreto, el límite de confianza superior para la comparación de la C_{max} estaba fuera incluso del margen de aceptación estándar.

4) La cuarta cuestión planteada por el CHMP se refería al efecto de los alimentos en la ciclosporina.

El RCP de Sandimmun Optoral permite la administración del medicamento con o sin alimentos, lo que indica que el efecto conocido de los alimentos sobre la ciclosporina (aproximadamente una reducción de la C_{max} del 26 % y una reducción del AUC del 15 %) no se considera clínicamente relevante. Teniendo en cuenta lo anterior, se planteó la cuestión de si puede considerarse aceptable un efecto reducido de los alimentos en la farmacocinética de la ciclosporina genérica cuando se trata de una «solicitud para un genérico», aunque ello suponga el incumplimiento de los criterios de aceptación predefinidos (por ejemplo, 80-125 %) para concluir que existe bioequivalencia en condiciones posprandiales (en este caso, con un IC del 90 % para una C_{max} de 1,09-1,37).

El TAC respondió que el efecto reducido de los alimentos en la farmacocinética de la ciclosporina genérica frente a la formulación del producto original puede considerarse una ventaja y un argumento atractivo para la aceptación de la primera. Además, en la Guía del paciente trasplantado (Universidad de California del Sur, Programa de Cirugía Cardiorrespiratoria y Trasplantes de Páncreas) se recomienda tomar la ciclosporina antes de las comidas para mejorar su absorción en el estómago. En la práctica clínica habitual, se vigila al paciente que recibe este tratamiento para controlar y garantizar su seguridad.

El grupo de expertos en farmacocinética del Grupo de trabajo sobre eficacia, consultado por el CHMP, recordó que en la práctica clínica se recomienda habitualmente tomar la ciclosporina siempre de la misma forma con relación a las comidas. Por tanto, recomendó que un producto genérico de ciclosporina ha de ser equivalente al producto original tanto en ayunas como en condiciones posprandiales.

El CHMP aceptó que el efecto observado de los alimentos sobre Ciclosporin IDL es menor que el observado sobre el producto original y que la posibilidad de administrar el producto con o sin alimentos puede constituir una ventaja. No obstante, al no existir otros datos, no se puede confirmar que, en condiciones de ayuno, el producto de ensayo sea bioequivalente y, por tanto, que tenga el mismo perfil de eficacia y seguridad que el producto original.

El procedimiento incluyó alegaciones verbales, durante las cuales el TAC presentó sus opiniones:

- la clasificación de la ciclosporina como un medicamento con un índice terapéutico estrecho sobre la base de datos clínicos todavía no se había presentado, era difícil de calcular y se basaba únicamente en los acontecimientos adversos, para los que ya se había dado una explicación;
- el IC del 90 % se refiere a los efectos en la población, mientras que en la práctica clínica resulta fundamental la marcada variabilidad intraindividual en las concentraciones sanguíneas variables de la ciclosporina. Esa es la razón de que se tengan que vigilar con frecuencia las concentraciones plasmáticas mínimas, incluso con el producto original, ya que cuando se realizan de forma rutinaria estas determinaciones, se pueden corregir de inmediato desviaciones del 10 % o el 20 %.

En efecto, algunos datos nuevos sugieren que una vigilancia adecuada de los pacientes durante el tratamiento puede reducir drásticamente la incidencia de rechazo agudo en pacientes recién trasplantados y aliviar el rechazo crónico y los efectos secundarios en pacientes trasplantados con tratamiento de mantenimiento, ya que en el caso de la ciclosporina, la intervariabilidad y la intravariabilidad de los pacientes es en realidad más problemática que el índice terapéutico.

El CHMP, después de las alegaciones verbales, concluyó que los datos y la justificación presentados no eran suficientes para demostrar la bioequivalencia entre el producto de ensayo y el producto original.

El CHMP mantuvo su conclusión de que la bioequivalencia de Ciclosporin IDL con el producto original no ha quedado debidamente demostrada ni en ayunas ni en condiciones posprandiales.

REVISIÓN DEL DICTAMEN DEL CHMP ADOPTADO EL 23 DE ABRIL DE 2009

Resumen de los motivos de la revisión

El TAC decidió recurrir y solicitó una revisión del dictamen del CHMP por los motivos siguientes: El TAC explicó que, según los datos generados por los estudios de bioequivalencia, el producto de ensayo ciclosporina tiene un AUC en el intervalo del 90 %-111 % y una C_{max} inferior al 111 % del producto de referencia en el estudio realizado en condiciones de ayuno, lo que refleja los parámetros farmacocinéticos y la ausencia de interacciones. El otro estudio en condiciones posprandiales mostró que los alimentos afectaban en menor medida a Ciclosporin IDL que al producto de referencia, Novartis Neoral. El TAC indicó que las autoridades reguladoras debían estudiar este aspecto, que habría de tenerse en cuenta a la hora de evaluar la formulación IDL del producto de ensayo, pues esto podría desempeñar un papel definitivo en los aspectos de seguridad, sabiendo que la eficacia estaría preservada en cualquier caso, según demostraron los resultados del AUC. El TAC dividió sus argumentos en dos partes: uso intercambiable en caso de bioequivalencia y seguridad, y propiedades farmacéuticas de las microemulsiones Sandimmune Optoral y Ciclosporin IDL.

Uso intercambiable en caso de bioequivalencia y seguridad

El TAC citó una publicación de *The National Kidney Foundation* de 1999 en la que se ponían de manifiesto problemas de falta de equivalencia entre los inmunodepresores administrados tras un trasplante de órganos y se introducía el término «medicamento con una dosis crítica». Los autores consideraban que tanto la ciclosporina como el tacrolímús eran medicamentos con una dosis crítica. El TAC advirtió que en los RCP de Sandimmune y Neoral se indica que estos dos medicamentos no son bioequivalentes, pero se permite intercambiarlos siempre que se realice una *vigilancia de los efectos terapéuticos del fármaco* (VETF), lo que indica que la administración de dosis de ciclosporina basadas en las concentraciones sanguíneas es una práctica habitual consolidada.

El CHMP consideró que no debían utilizarse este tipo de argumentos (uso de VETF) para excusar la falta de bioequivalencia de ningún producto genérico. Debería ser posible intercambiar un producto genérico y otro original sin adoptar ninguna medida adicional. Es indudable que la cuestión aquí no es la posibilidad de intercambiar Sandimmune y la formulación optimizada de Neoral, sino la falta de prueba de bioequivalencia, ya que este procedimiento se refiere a un medicamento genérico.

Bioequivalencia en condiciones de ayuno

En el caso de Ciclosporin IDL, el titular de la autorización de comercialización argumentó que la bioequivalencia en ayunas se ha demostrado en el IC (80-125 %). El límite superior del intervalo de confianza del 90 % para la C_{max} , que debería tenerse en cuenta para valorar los aspectos de seguridad, se encuentra por debajo del límite aceptado (111 %) para los productos con un índice terapéutico estrecho. El TAC alegó que estos resultados demostraban una eficacia equivalente y la ausencia de problemas de seguridad en condiciones de ayuno.

El CHMP no admitió la falta de problemas de seguridad en condiciones de ayuno y no aprobó el uso de IC asimétricos. El CHMP concluyó que no se había demostrado la bioequivalencia en condiciones de ayuno. Además, el TAC no presentó datos que demostraran que los valores de C_{max} fuera de los criterios de bioequivalencia no modificaran el perfil de eficacia y seguridad del producto en comparación con el medicamento de referencia.

Bioequivalencia en condiciones posprandiales

El TAC indicó además que no se había demostrado la bioequivalencia en condiciones de ayuno, pues la FC de la formulación de Ciclosporin IDL resulta mucho menos afectada por los alimentos que el producto de referencia.

El CHMP se mostró de acuerdo, en principio, en que una sensibilidad reducida de la ciclosporina para la absorción de alimentos podía considerarse una ventaja, si bien un producto genérico ha de ser bioequivalente y poder intercambiarse con el producto original, precisamente en virtud de esa bioequivalencia, y esto no había quedado demostrado.

El CHMP estudió también los datos presentados por el TAC relativos a simulaciones FC de las concentraciones de ciclosporina alcanzadas con dosis repetidas de los productos de referencia y ensayo, en condiciones de ayuno y posprandiales. Los datos mostraron que la variabilidad con cada formulación entre las condiciones de ayuno y posprandiales es mucho menor con el medicamento de ensayo que con el de referencia, aunque el área bajo la curva no es muy diferente.

El TAC explicó que, en el caso concreto de la ciclosporina, y debido a la variabilidad interindividual, el control de las concentraciones sanguíneas representa el criterio más importante para evitar cualquier problema de salud pública.

El CHMP tomó nota de la insistencia del TAC en la necesidad de realizar una VETF sistemática y de limitar la prescripción de ciclosporina a médicos con experiencia, pero estos argumentos no pueden compensar la falta de bioequivalencia de un medicamento que pretenda considerarse genérico del producto de referencia.

Propiedades farmacéuticas de las microemulsiones Sandimmune Optoral y Ciclosporin IDL

El TAC resumió los estudios previos que demostraban que el tamaño de las gotitas de la emulsión y el consumo simultáneo de alimentos afectan a la absorción de la ciclosporina en el intestino delgado cuando se administra por vía oral, lo que puede influir en los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos. El TAC comparó Neoral y 3 lotes de Ciclosporin IDL. Según los resultados, el tamaño de las gotitas de la emulsión de los productos de ensayo y de referencia es similar, y la escasa diferencia del tamaño de las partículas podría explicar el menor efecto de los alimentos en la absorción intestinal. El tamaño ligeramente menor de las partículas de Ciclosporin IDL debería considerarse una ventaja para la absorción en relación con el consumo de alimentos.

El CHMP consideró que el tamaño de las partículas no es un argumento relevante para aceptar un margen de bioequivalencia mayor para la ciclosporina. Aunque esto podría explicar el menor efecto de los alimentos sobre el producto, no añade información acerca de si Ciclosporin IDL puede aprobarse como bioequivalente genérico del producto de referencia.

Relación entre beneficio y riesgo

La ciclosporina se considera un medicamento con un índice terapéutico estrecho y el TAC aceptó este dato para solicitar la revisión.

Los datos presentados evidenciaron que el IC del 90 % para la C_{max} estaba fuera del margen de aceptación estándar (80%-125%) en condiciones de ayuno y fuera del margen restringido de aceptación (90-111%) en condiciones posprandiales y que el valor respectivo del AUC superaba el margen restringido de aceptación en condiciones posprandiales.

El CHMP concluyó que, la bioequivalencia no se ha demostrado de forma satisfactoria, se considera que la relación entre beneficio y riesgo es negativa y no puede recomendarse la aprobación de Ciclosporin IDL.

Así, el CHMP mantiene su dictamen y su informe de evaluación fechados el 23 de abril de 2009, según los cuales no se ha confirmado la bioequivalencia con el producto original y la relación entre beneficio y riesgo de Ciclosporin IDL se considera negativa.

El CHMP adoptó un dictamen final negativo y recomendó que se denegara la autorización de comercialización en los Estados miembros afectados y que se suspendiera la autorización de comercialización en los países en los que el producto esté autorizado.

MOTIVOS DE LA DENEGACIÓN

Considerando que

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la bioequivalencia del producto genérico Ciclosporin IDL con el producto original.

La ciclosporina se considera un «medicamento con una dosis crítica» con un índice terapéutico estrecho. Las pruebas de bioequivalencia, que cumplen los criterios del estrecho margen de aceptación (90-111 %) para el AUC en condiciones de ayuno, cumplen los criterios de los márgenes de aceptación estándar (80-125 %) para la C_{max} en condiciones de ayuno y no cumplen ni siquiera los criterios de aceptación estándar en condiciones posprandiales, se consideran insuficientes para respaldar la conclusión de bioequivalencia.

El CHMP ha recomendado denegar la concesión de las autorizaciones de comercialización para Ciclosporin IDL en los Estados miembros afectados y la suspensión de las autorizaciones de comercialización donde el producto está actualmente autorizado.

ANEXO III

**CONDICIONES PARA LA REVOCACIÓN DE LA SUSPENSIÓN DE LAS
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Los Países Bajos, en calidad de EMR, evaluarán los datos de un nuevo estudio de bioequivalencia y, si se cumplen las siguientes condiciones, podrá revocarse la suspensión de las autorizaciones de comercialización.

El TAC debe realizar un nuevo estudio de bioequivalencia en ayunas y en condiciones posprandiales que demuestre la bioequivalencia de Ciclosporin IDL con un margen de aceptación más estrecho (90-111%) para el IC del 90%.