

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, MYYNTELUVAN HAKIJOISTA JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA
JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u> <u>EU/ETA</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>(Kauppa)nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tšekki	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4		Prokanazol	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Latvia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Liettua		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanaz	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Puola		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Slovakia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Slovenia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

LIITE II
TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE PROKANAZOLIA JA SEN RINNAKKAISNIMIÄ (KS. LIITE I)

Itrakonatsoli on sienilääke, jota käytetään dermatofyytti-, hiivasieni-, *Aspergillus* spp.-, *Histoplasma* spp.-, *Paracoccidioides brasiliensis*-, *Sporothrix schenckii*-, *Fonsecaea* spp.-, *Cladosporium* spp.- ja *Blastomyces dermatitidis* -infektioita sekä erilaisten muiden hiivojen ja sienten aiheuttamia infektioita vastaan. Suun kautta annettuna itrakonatsolin biologinen hyväksikäytettävyyks on paras silloin, kun kapselit otetaan heti aterian jälkeen. Plasman itrakonatsolipitoisuus on korkein 3–4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta suun kautta. Yksi lääkeaineen hajoamistuotteista on hydroksi-itrakonatsoli, jolla on itrakonatsolin kaltainen sienten kasvua estävä *in vitro* -vaikutus.

Valmistelle myönnettiin myyntilupa viitejäsenvaltiossa direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti, minkä jälkeen sille haettiin myyntilupaa muissa jäsenvaltioissa keskinäisen tunnustamismenettelyn mukaisesti. Muut jäsenvaltiot olivat kuitenkin eri mieltä Prokanazolin ja alkuperäisen lääkevalmisteen biologisesta samanarvoisuudesta, sillä ne eivät päässeet yksimielisyyteen seuraavista kysymyksistä: itrakonatsolin määritysrajat (LOQ), C_x/λ_z -suhdeluvun laskentamenetelmän validointi (C_x = viimeinen määritetty pitoisuus ja λ_z = viimeinen eksponentiaalinen eliminaatiovakio) sekä perusteet AUC:n jäännöspitoisuuksille AUC:n kokonaisarvosta 20 prosenttia ylittävältä osalta. Näin ollen ne pyysivät asiasta CHMP:n lausuntoa. CHMP laati hakijalle seuraavan kysymysluettelon:

Hakijaa pyydetään perustelemaan esittämänsä biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tulokset, etenkin siinä lasketut AUC_{inf} ja λ_z -arvot (viimeinen eksponentiaalinen eliminaatiovakio), sekä toimittamaan kaikki AUC_t -tiedot. AUC_{inf} ja λ_z -arvojen laskemiseen on saattanut vaikuttaa se, etteivät tietyt koehenkilöt saavuttaneet eliminaatiovaihetta, mikä johtuu pääasiassa siitä, että määritysraja (LOQ) on hyväksytty mielivaltaisesti. Lisäksi tietyillä koehenkilöillä (toimitettujen tietojen perusteella) terminaalivaihe on johdettu C_{max} -arvosta.

Hakija selitti, että koska eurooppalaisessa ohjeessa (EMA) ei kuvata eliminaatiokäyrän alapuolelle jäävän alueen laskentamenetelmää, määrittämisessä käytettiin FDA:n ohjetta (s. 9, III.A.8c kohta). Siinä sovelletaan WinNonlin-ohjelmaa, jossa on käytössä tilamalleista riippumaton analyysimoduuli (Non Compartmental Analysis, NCA). ”Viimeisen eksponentiaalisen eliminaatiovakion” laskennassa käytetty algoritmi perustuu NCA-moduulissa pienimmän neliösumman regressioon sekä determinaatikertoimella (R^2) suoritettuun oikaisuun laskelmissa käytettyjen pisteiden lukumäärän funktiona. Hakija toimitti myös kaikki eri farmakokineettiset muuttujat, kuten tiedot käyrän alapuolelle jäävästä alueesta aina viimeiseen määritettyyn pitoisuuteen asti (AUCt).

Tietyiltä koehenkilöiltä saavuttamatta jääneen eliminaatiovaiheen osalta hakija totesi, että sen arvioimiseksi, onko koehenkilö saavuttanut eliminaatiovaiheen, on otettava huomioon kokeen otospisteet sekä mitatut pitoisuusarvot. Lisäksi on tärkeää ottaa huomioon viimeinen määritetty pitoisuus herkkyysrajaan (LLOQ) verrattuna. Kuten tutkimuspöytäkirjassa esitettiin, lääkkeen eliminaation puoliintumisaika on noin 26 tuntia. Hakijan tutkimuksessa tämän farmakokineettisen muuttujan keskimääräinen tulos oli alkuperäisvalmistella 19,3 ja testiyhdisteillä 19,0 tuntia. Näin ollen viimeiseksi otospisteeksi valittu +96 tunnin piste vastaa (teoreettisten ennakkotietojen perusteella) yli kolminkertaista ja (tutkimuksessa saadun kokeellisen arvon perusteella) yli viisinkertaista puoliintumisaajan pitenemistä. Mitatut arvot (65 tapausta 70:stä) ylittivät herkkyysrajan enintään kolminkertaisesti lähes kaikissa tapauksissa, eikä viimeinen määritetty arvo missään tapauksessa ylittänyt herkkyysrajaa enempää kuin nelinkertaisesti. Hakija liitti mukaan viimeiset määritetyt pitoisuudet (C_{last}) kustakin koehenkilöstä ja formulaatiosta sekä yksilökohtaiset farmakokineettiset tulokset puolilogaritmisella asteikolla.

Herkkyysrajan (LLOQ) mielivaltaisen hyväksymisen osalta hakija katsoi LLOQ:n täyttävän FDA:n suositellut ”vastetta nollavasteeseen verrattuna” ja ”täsmällisyyttä ja tarkkuutta” koskevat vaatimukset. Hakija väitti, että näiden kummankin ehdon täyttyminen on vahvistettu ja että tarkkuus on estimoitavissa.

Hakija toimitti molemmat arvot (täsmällisyys ja tarkkuus) kummastakin valmisteesta (hydroksi-itrakonatsolista ja itrakonatsolista) kuudesta kromatogrammista laskettuna.

Terminaalivaiheen johtaminen $C_{\max}$ -arvosta tietyillä koehenkilöillä olisi hakijan mukaan ongelma vain silloin, jos tutkimuksessa olisi käytetty tilamalleista riippuvaista farmakokineettista analyysia, koska se voitaisiin tulkita niin, että kyseisiltä koehenkilöiltä puuttuu nopea dispositiovaihe muihin koehenkilöihin verrattuna. Tässä tapauksessa farmakokineettisessä analyysissa sovellettiin kuitenkin sääntelyvirastojen suositusten mukaisesti tilamalleista riippumatonta amodelistista analyysimallia. Tällä lähestymistavalla regression tulokset saadaan parhaiten oikaistua tutkimustiedoista niin, että eliminaatiovakio ja siitä johdetut farmakokineettiset muuttujat voidaan estimoida luotettavasti.

CHMP katsoi, että AUC_t - ja AUC_{inf} -arvojen määrittämisessä sovelletut menetelmät ja ”viimeinen eksponentiaalinen eliminaatiovakio” ovat standardien mukaisia ja yleisesti hyväksyttyjä menetelmiä, ja pani merkille, että hakija toimitti pyydetty tiedot, joiden mukaan eliminaatiovaiheen estimoinnissa oli käytetty vähintään kolmea tietopistettä. Lisäksi itrakonatsolin eliminaation puoliintumisaika on noin 26 tuntia, ja verinäytteet otettiin aikavälillä, joka vastasi eliminaation puoliintumisaikaa vähintään kolminkertaisena. Itrakonatsolin $T_{\max}$ on eliminaation pitkän puoliintumisaajan tuloksena melko pitkä (noin 6 tuntia). AUC estimoitiin kuitenkin vähintään neljä kertaa $T_{\max}$ -arvon suuruiseksi, mikä viittaa siihen, että näillä koehenkilöillä lääke on imeytynyt maha-suolikanavasta ja että lääkkeen pitoisuus elimistössä ei riipu kyseisten kahden formulaation välisistä eroista.

CHMP pani kuitenkin merkille, ettei hakija ollut määrittänyt määrittämissärajia (LOQ) asianmukaisesti eikä toimittanut yksityiskohtaisia tietoja terminaalivaiheen laskemisesta käytettyjen pisteiden valinnasta eikä yksittäisille profiileille ja segmenteille valituista pisteistä. Näin ollen ei tiedetä, miten terminaalivaihe ja jäännösalue oli lopulta laskettu. Ongelmana eivät siten ole pelkästään alkuperäisessä aineistossa mainitut viisi koehenkilöä, vaan myös farmakokineettisten laskelmien puuttuminen. CHMP esitti epäilyksiä määrittämissärajien laadusta ja huomautti, että spesifikaatioiden tiivistelmät puuttuivat. Se totesi, että jäännösalueisiin liittyy todennäköisesti vastaavia ongelmia muillakin kuin jo yksilöidyillä viidellä koehenkilöllä. Farmakokineettisten muuttujien arvot toimitettiin, mutta niiden laskemista ei ollut mitenkään dokumentoitu, joten niitä ei voitu todentaa. Näytteenotto-ohjelmassa plasmapitoisuuden aikakäyrän tulisi olla riittävän pitkä, jotta saadaan luotettava estimaatti altistusasteesta, joka saavutetaan, jos AUC_t on vähintään 80 prosenttia AUC_{∞} :sta. Luotettavien farmakokineettisten laskelmien puuttumista ei ollut perusteltu vakuuttavasti, koska analyysimenetelmässä käytettyä määrittämissärajaa ei ollut määritetty validointimenettelyllä, vaan rajaksi oli hyväksytty mielivaltaisesti 5 ng/ml (alin kalibraattori). Sikäli kuin menetelmässä käytetty tosiasiallinen määrittämissäraja on merkittävästi oletettua alempi, se voi suurentaa virhetekijää etenkin ekstrapoloidun käyrän viimeisen vaiheen ja jäännösalueiden määrittämisessä. Kokonais- ja jäännösalueen luottamusväli ei selitä laskelmia eikä paranna niiden uskottavuutta varsinkaan, kun mitään estimaattoripisteitä ei toimitettu. Estimaattoripisteiden virheetöntä laskentaa ei voitu arvioida, eikä spesifikaatiolaskelmista toimitettu tiivistelmää varianssin ja koehenkilöiden välisen ja sisäisen vaihtelun, yksilöllisten suhdelukujen sekä farmakokineettisten muuttujien välisten erojen analyysia varten. CHMP katsoo, että kineettisiä muuttujia koskevien estimaattorien puutteellinen arviointi haittaa tietojen asianmukaista arviointia.

Näin ollen on todettava, ettei hakija toimittanut riittäviä tietoja otoskoosta, tehokkuuskokeesta eikä koehenkilöiden välisistä ja sisäisistä vaihtelukertoimista. Joitakin vaihtelukertoimia sekä tietoja alkuperäislääkkeen keskeisten farmakokineettisten muuttujien vaihtelusta toimitettiin, mutta niiden alkuperää ei voitu määrittää. Näiden selvittämättömien kysymysten ja puutteellisen dokumentaation vuoksi CHMP ei voinut arvioida Prokanazolin ja viitevalmisteen biologista samanarvoisuutta, vaan se katsoi tarvitsevänsä lisätietoja ennen lausunnon antamista valmisteesta. Näin ollen CHMP laati selvittämättömistä kysymyksistä luettelon, jossa hakijaa pyydettiin toimittamaan:

1. Seuraavat arvot laskettuina sen jälkeen, kun on poistettu määrittämissärajaa (LOQ) alittavia arvoja tuottaneet koehenkilöt: a. AUC_{inf} ; b. AUC_t ; c. C_{max} .
2. Lähtötiedot kaikista määrittämissä käytetyistä koehenkilöistä.

Hakija toimitti C_{max} -, AUC_t - ja AUC_{inf} -arvot kaikista koehenkilöistä ja totesi, että koeasetelmassa oli sijoitettu näytteenottoaikoja imeytymisvaiheeseen ja viimeiseen eliminaatiovaiheeseen, jotta käytetyt tulokset eivät ylittäisi määrittämissärajaa. Tämän seurauksena kaikkien tai lähes kaikkien koehenkilöiden arvot jäivät yhdessä tai useammassa otospisteessä alle määrittämissärajaa. Koehenkilöllä 24 imeytyminen oli niin heikkoa, että arvot jäivät alle määrittämissärajaa 52 prosentissa otospisteistä, ja hänen enimmäispitoisuudestaan saatiin määrittämissä olevia arvoja vain yhdestä otospisteestä. WinNonlin-ohjelma ei siten pysty laskemaan kyseisen alueen osuutta, kunnes se saa äärettömän arvon, ja näin ollen AUC_{inf} -arvo vaikuttaa puuttuvan. Analyysikeskus antaa numeerisia tuloksia ainoastaan, jos pitoisuus ei jää alle määrittämissärajaa, joten näillä tuloksilla ei voitu laatia laskelmia. Määrittämisen yksityiskohtaisempi analyysi osoitti, että alkuperäisvalmisteen kohdalla neljässä yhdeksästä tapauksesta pitoisuus ei ylittänyt määrittämissärajaa enempää kuin nelinkertaisesti ($4 \times LOQ$), ja testivalmisteen kohdalla tämä raja ei ylittynyt yhdessäkään tapauksessa. Sen vuoksi ei pystytty laskemaan sellaisia AUC -arvoja, jotka täyttäisivät vakauden vähimmäistason. Kirjallisuudessa on kuvailtu koehenkilöiden välistä hajontaa seerumin itakonatsolipitoisuuksissa suun kautta otetun annoksen jälkeen, ja pitoisuus on korkein silloin, kun lääke annetaan kapsleina (ero muihin formulaatioihin verrattuna on jopa 15-kertainen). Farmakokineettiset ja biologista samanarvoisuutta koskevat tulokset analysoitiin siten kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella 35:ltä tutkimukseen osallistuneista 36 koehenkilöstä sen jälkeen, kun otoksesta oli poistettu koehenkilö 24, jolla imeytymistapa oli selvästi epätyypillinen ja esti käyrän alapuolelle jäävän alueen arvioinnin. Tätä varten toimitettiin luottamusvälit ja suhteellista biologista käytettävyyttä koskevat arvot kaikista kolmesta muuttujasta (C_{max} , AUC_t ja AUC_{inf}). CHMP:n pyynnöstä hakija toimitti myös kaikkien koehenkilöiden lähtötiedot.

CHMP pani merkille, että määrittämissärajaa 5 ng/ml alempia arvoja ei käytetty ja että viimeistä määrittämissärajaa ylittävää arvoa käytettiin AUC_{inf} :n estimoinnissa. Ainuttakaan koehenkilöä ei pitänyt poistaa määrittämissärajaa alittavien arvojen väärän tulkinnan tai virheellisen käytön vuoksi, ja lisäksi hakija toimitti 90 prosentin luottamusvälit laskettuina kaikista 36 koehenkilöstä sekä koehenkilö 24 poissuljettuna. CHMP laski 90 prosentin luottamusvälit uudestaan, ja tulokset vastasivat hakijan esittämiä tuloksia. Näin ollen CHMP katsoi, että biologinen samanarvoisuus oli osoitettu analyysiin osallistuneiden 35 koehenkilön osalta. Koehenkilön 24 poistaminen plasman alhaisten itakonatsolipitoisuuksien vuoksi ei kuitenkaan ole hyväksyttävää. CHMP:n tehokkuutta käsittelevän työryhmän (EWP) farmakokineetiikkaryhmässä biologista käytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevasta ohjeesta laaditun Kysymyksiä ja vastauksia -asiakirjan mukaan tietojen poistaminen ei ole perusteltua eikä sitä voida hyväksyä pelkästään tilastoanalyttisistä tai farmakokineettisistä syistä, koska eron tekeminen formulaatiosta johtuvien vaikutusten ja farmakokineettisten vaikutusten välillä on mahdotonta. Ainoa hyväksyttävä selitys farmakokineettisten tietojen tai koehenkilön poisjättämiselle olisi tutkimusprotokollan rikkominen, jota tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu. Biologista samanarvoisuutta ei näin ollen ole osoitettu, sillä kun mukaan otetaan koehenkilöä 24 koskevat tiedot, AUC - ja C_{max} -arvojen 90 prosentin luottamusvälit jäävät normaalisti hyväksyttävän 80–125 prosentin välin ulkopuolelle. Näin ollen kysymys siitä, aiheuttaako biologisen samanarvoisuuden puutteellisuus vakavan kansanterveydellisen riskin, on edelleen selvittämättä. Kaikkien 36 koehenkilön tiedot huomioon ottaen biologista samanarvoisuutta ei siis ole pystytty osoittamaan, ja tämän geneerisen valmisteen hyöty-riskisuhde katsotaan negatiiviseksi.

MYYNTILUVAN EPÄÄMISEN PERUSTEET

CHMP katsoo, että testi- ja alkuperäisvalmisteen biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu riittävästi ja että valmistelle ei siten voida antaa myyntilupaa haettuihin käyttöaiheisiin.

Ottaen huomioon, että

- CHMP katsoi, ettei biologista samanarvoisuutta pystytty osoittamaan,
- poikkeavia arvoja tuottaneen koehenkilön poissulkemista ei voida hyväksyä, koska tietoja on tulkittava kokonaisuutena,
- Prokanazolin hyöty-riskisuhdetta pidetään negatiivisena,

CHMP suositteli Prokanazolin ja sen rinnakkaisnimien (ks. liite I) myyntiluvan epäämistä kyseisissä jäsenvaltioissa sekä myyntiluvan peruuttamista viitejäsenvaltiossa, jossa valmiste on nykyisin sallittua.

LIITE III
MYYNTELUVAN PALAUTTAMISEN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat edellytykset:

Myyntiluvan haltijan on esitettävä asianmukaisesti suoritettun biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tulokset Kysymyksiä ja vastauksia -asiakirjan mukaisesti, jonka on laatinut CHMP:n EWP-työryhmän biologista käytettävyyttä ja biologista samanarvoisuutta koskevaa ohjetta käsittelevä farmakokinetiikkaryhmä.