

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM(EN), STERKTE(N) VAN HET
GENEESMIDDEL/DE GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG(EN),
AANVRAGER(S)/HOUDER(S) 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>
Tsjechië	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praag 4		Prokanazol	100 mg	Harde capsules	Oraal gebruik
Letland		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praag 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Harde capsules	Oraal gebruik
Litouwen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praag 4	Prokanaz	100 mg	Harde capsules	Oraal gebruik
Polen		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praag 4	Prokanazol	100 mg	Harde capsules	Oraal gebruik
Slowakije		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praag 4	Prokanazol	100 mg	Harde capsules	Oraal gebruik
Slovenië		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praag 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Harde capsules	Oraal gebruik

BIJLAGE II
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PROKANAZOL EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Itraconazol is een antimycoticum dat werkzaam is tegen infecties veroorzaakt door dermatofyten, gisten, *Aspergillus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* en diverse andere gisten en schimmels. De orale biologische beschikbaarheid van itraconazol is maximaal wanneer de capsules onmiddellijk na een volledige maaltijd worden ingenomen. Piekplasmaconcentraties worden binnen 3 tot 4 uur na een orale dosis bereikt. Een van de metabolieten is hydroxy-itraconazol, dat *in vitro* een antifungale werking vertoont die vergelijkbaar is met die van itraconazol.

Het geneesmiddel werd in de rapporterende lidstaat goedgekeurd onder artikel 10, lid 1 van Richtlijn 2001/83/EG en de aanvraag werd in de betrokken lidstaten ingediend conform de procedure voor wederzijdse erkenning. De betrokken lidstaten bleven echter van mening verschillen inzake de bio-equivalentie van Prokanazol ten opzichte van het oorspronkelijke middel, aangezien er geen overeenstemming kon worden bereikt over de grenzen voor kwantificering (LOQ) voor itraconazol, de validatie van de methode voor berekening van de C_x/λ_z -ratio (met C_x als de laatste beoordeelbare concentratie en λ_z de laatste exponentiële eliminatieconstante) of de onderbouwing van de waarden van AUC-rest hoger dan 20 % van AUC-totaal. De procedure werd daarom doorverwezen naar het CHMP en er werd een lijst met vragen vastgesteld:

De aanvrager wordt gevraagd de resultaten van het gepresenteerde onderzoek naar bio-equivalentie te onderbouwen, met name de berekening van de AUC_{inf} en λ_z (laatste exponentiële eliminatieconstante), en ook alle gegevens voor AUC_t over te leggen. De berekening van AUC_{inf} en λ_z zou kunnen worden beïnvloed door het feit dat bij enkele vrijwilligers de eliminatiefase niet werd bereikt, voornamelijk als gevolg van de arbitraire aanname van de grens voor kwantificering (LOQ). Bovendien werd bij sommige vrijwilligers (op grond van de overgelegde gegevens) de terminale fase afgeleid van C_{max} .

De aanvrager verklaarde dat, omdat de methode om het gebied onder de curve te berekenen niet in de Europese gids (EMA) wordt beschreven, de in de FDA-gids beschreven methode werd gebruikt (pagina 9, paragraaf III.A.8c), met toepassing van WinNonlin-software inclusief de module NCA ("niet-compartimentele analyse"). Het stroomdiagram dat werd toegepast om in de NCA-module de "laatste exponentiële eliminatieconstante" te berekenen, is gebaseerd op kleinste-kwadraten regressie en correctie aan de hand van de determinatiecoëfficiënt (R-kwadraat) als functie van het aantal in de berekening gebruikte punten. De aanvrager verstreekte ook alle verschillende farmacokinetische parameters, waaronder het gebied onder de curve tot de laatste gekwantificeerde concentratie (AUC_t).

Inzake de vermelding dat bij enkele vrijwilligers de eliminatiefase niet werd bereikt, was de aanvrager van mening dat bij de beoordeling of een vrijwilliger wel of niet de eliminatiefase heeft bereikt, rekening moet worden gehouden met de tijdstippen van monsterafname tijdens de experimenten en de voor de concentraties verkregen waarden. Ook moet rekening worden gehouden met de laatste gekwantificeerde concentratie in vergelijking met de waarde van de ondergrens voor kwantificering (LLOQ). Zoals vermeld in het onderzoeksprotocol, bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van het geneesmiddel ongeveer 26 uur. In het onderzoek van de aanvrager waren de gemiddelde resultaten van deze farmacokinetische parameter 19,3 en 19,0 uur voor respectievelijk de referentie- en testverbinding. De keuze van het laatste tijdstip van monsterafname als +96 uur komt dus overeen met meer dan drie keer de halfwaardetijd gebaseerd op de theoretische, vooraf bekende informatie en met meer dan vijf keer de halfwaardetijd gebaseerd op de in het onderzoek verkregen experimentele waarde. In vrijwel alle gevallen (65/70) waren de verkregen waarden niet hoger dan drie keer de ondergrens voor kwantificering en in geen enkel geval was het laatste gekwantificeerde monster hoger dan vier keer de ondergrens voor kwantificering. De aanvrager voegde gegevens bij over Clast, met voor iedere vrijwilliger en formulering de laatste gekwantificeerde concentratie en de afzonderlijke semilogaritmische farmacokinetische cijfers.

Wat betreft de arbitraire acceptatie van de ondergrens voor kwantificering (LLOQ) was de aanvrager van mening dat deze ondergrens voldoet aan de door de FDA aanbevolen eisen met betrekking tot "respons versus blanco respons" en "precisie en nauwkeurigheid". De aanvrager voerde aan dat is bevestigd dat aan beide voorwaarden is voldaan en dat de nauwkeurigheid kan worden geschat. De aanvrager verstrekte voor beide producten (hydroxy-itraconazol en itraconazol) de beide waarden (precisie en nauwkeurigheid) uit de 6 verkregen chromatogrammen.

Wat betreft de terminale fase die bij sommige vrijwilligers van C_{max} werd afgeleid: dit zou een punt van zorg kunnen zijn als de uitgevoerde farmacokinetische analyse een compartimentele analyse zou zijn geweest, aangezien het erop zou duiden dat er in die gevallen geen sprake was van een snelle dispositiefase in vergelijking met de overige gevallen. De farmacokinetische analyse die werd uitgevoerd, na de aanbevelingen van de regelgevende instanties, was een niet-compartimentele, amodelistische analyse. Bij toepassing van deze benadering wordt de regressie met de beste correctie uit de experimentele gegevens aangehouden teneinde een betrouwbare schatting te geven van de eliminatieconstante en dus van de hieruit afgeleide farmacokinetische parameters.

Het CHMP was van oordeel dat de methoden die voor het berekenen van de AUC_t , AUC_{inf} en de 'laatste exponentiële eliminatieconstante' werden toegepast, algemeen aanvaarde standaardmethoden zijn en nam er kennis van dat de gevraagde gegevens werden overgelegd, waarbij voor de schatting van de eliminatiefase ten minste 3 gegevenspunten waren gebruikt. Bovendien bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van itraconazol ongeveer 26 uur en de bloedmonsters werden verkregen gedurende een periode die ten minste drie keer de eliminatiehalfwaardetijd bedroeg. Als gevolg van de lange eliminatiehalfwaardetijd vertoont itraconazol een tamelijk lange t_{max} (ongeveer 6 uur), maar de schatting van de AUC was ten minste vier keer de T_{max} , wat erop wijst dat bij deze proefpersonen het geneesmiddel uit het maag-darmkanaal is opgenomen en dat het geneesmiddel in het lichaam niet beïnvloed wordt door verschillen tussen de beide formuleringen.

Het CHMP merkte echter op dat de aanvrager de grenzen voor kwantificering niet correct heeft vastgesteld en geen gedetailleerde informatie heeft verstrekt over de keuze van de punten voor berekening van de terminale fase, noch over de punten die voor het afzonderlijke profiel en de segmenten werden gekozen. Het is dan ook niet bekend hoe de terminale fase en het restgebied zijn berekend. Het probleem betreft dus niet alleen de vijf proefpersonen van het oorspronkelijke dossier, maar ook het ontbreken van farmacokinetische berekeningen. Het CHMP uitte twijfels over de kwaliteit van de grens voor kwantificering, waarbij werd gewezen op het ontbreken van samenvattende specificaties, en concludeerde dat vergelijkbare problemen van restgebieden waarschijnlijk op meer proefpersonen dan de reeds geïdentificeerde vijf proefpersonen van invloed zijn. Er werden waarden voor de farmacokinetische parameters gepresenteerd, maar zonder documentatie over hoe deze werden berekend, waardoor verificatie niet mogelijk is. Het schema voor monsterafname moet een voldoende groot deel van de plasmaconcentratietijdcurve beslaan om een betrouwbare schatting te verkrijgen van de mate van blootstelling die wordt bereikt als de AUC_t ten minste 80 % van de AUC_{∞} bedraagt. Er werden geen geldige argumenten overgelegd als motivering voor de afwezigheid van betrouwbare farmacokinetische berekeningen, aangezien de in de analytische methode gebruikte grenswaarde voor kwantificering niet door een validatieproces was vastgesteld, maar arbitrair was aangenomen als 5 ng/ml (de laagste ijkwaarde). Als de feitelijke grens voor kwantificering van de methode veel lager is dan aangenomen, kan dit resulteren in een grotere foutenmarge, in het bijzonder voor de bepaling van de terminale fase van de geëxtrapoleerde lijn en het restgebied. De marge van het betrouwbaarheidsinterval voor het totale en resterende gebied verklaart noch verbetert de betrouwbaarheid van de berekeningen, vooral niet omdat er geen puntschatters werden overgelegd. De juistheid van de puntschatterberekeningen kon niet worden beoordeeld en er is geen samenvatting gegeven van de specificatieberekeningen voor de variantieanalyse en de intra- en inter-variabiliteit, afzonderlijke ratio's en verschillen voor farmacokinetische parameters. Het CHMP is van mening dat het ontbreken van een beoordeling van de schatters van de analyse van kinetische parameters de juiste beoordeling van de gegevens belemmert.

Concluderend kan worden gesteld dat de aanvrager onvoldoende informatie heeft verstrekt over de steekproefgrootte, het onderscheidend vermogen van de test of de coëfficiënten van de intra- en intervariabiliteit. Er werden een aantal variabiliteitscoëfficiënten en gegevens over de variabiliteit van de belangrijkste farmacokinetische parameters van het moedergeneesmiddel overgelegd, maar de herkomst ervan kon niet worden vastgesteld. Vanwege deze onopgeloste problemen en het gebrek aan documentatie was het CHMP niet in staat Prokanazol aan te merken als bio-equivalent aan het referentiemiddel en was het van oordeel dat er meer gegevens nodig waren alvorens een advies kon worden uitgebracht. Het CHMP stelde daarom een lijst met onopgeloste kwesties vast:

- 1. De aanvrager wordt verzocht berekeningen over te leggen van de volgende parameters na verwijdering van de vrijwilligers met waarden lager dan de grens voor kwantificering: a. AUCinf, b. AUCt en c. Cmax*
- 2. De aanvrager wordt verzocht de ruwe gegevens over te leggen van alle vrijwilligers die voor de berekeningen zijn gebruikt.*

De aanvrager legde voor alle vrijwilligers waarden over voor Cmax, AUCt en AUCinf en verklaarde dat in de opzet van het onderzoek tijdstippen van monsterafname in de absorptiefase en late eliminatiefase waren opgenomen om resultaten te gebruiken die de grens voor kwantificering niet overschreden. Als gevolg daarvan werden voor alle of vrijwel alle vrijwilligers een of meer punten gevonden met waarden die lager waren dan de grens voor kwantificering (BLQ). Vrijwilliger nummer 24 vertoonde een verminderde absorptie waarbij 52 % van de afgenomen monsters lager was dan de grens voor kwantificering en slechts voor één afgenomen monster kwantificeerbare waarden ten opzichte van zijn maximale concentratie werden verkregen. Hierdoor kan WinNonlin het deel van het gebied tot oneindig niet berekenen en lijkt de AUCinf dus te ontbreken. Het analytische centrum geeft alleen numerieke resultaten wanneer de concentratie niet lager is dan de grens voor kwantificering, waardoor het niet mogelijk is berekeningen met deze resultaten uit te voeren. Uit een gedetailleerdere analyse van de kwantificeerbare bepalingen bleek dat, in het geval van de referentieformulering, vier van de negen concentraties geen waarden bereikten die hoger waren dan vier keer de grens voor kwantificering en met de testformulering deze waarde helemaal niet werd bereikt. Het is dus niet mogelijk een AUC met een minimale robuustheid te berekenen. In de vakliteratuur is interpatiëntvariabiliteit van serumconcentraties na orale toediening van itraconazol beschreven en deze is met de capsuleformulering het opvallendst (verschillen tot wel een factor 15). Daarom werden de farmacokinetische resultaten en de resultaten voor bio-equivalentie geanalyseerd met gebruikmaking van alle beschikbare resultaten afkomstig van 35 van de 36 in het onderzoek opgenomen vrijwilligers, na verwijdering van vrijwilliger 24 die zich presenteerde met een duidelijk atypisch absorptiepatroon waardoor beoordeling van het gebied onder de curve niet mogelijk was. De betrouwbaarheidsintervallen en de waarde van de relatieve biologische beschikbaarheid voor de drie parameters (Cmax, AUCt en AUCinf) werden overgelegd. De aanvrager verstreekte ook de ruwe gegevens voor alle vrijwilligers zoals was verzocht door het CHMP.

Het CHMP merkte op dat er geen waarden werden gebruikt lager dan de geschatte grens voor kwantificering van 5 ng/ml en dat voor de schatting van de AUCinf de laatste waarde boven de grens voor kwantificering werd gebruikt. Er hoefden geen vrijwilligers te worden verwijderd vanwege verkeerde interpretatie of een incorrect gebruik van waarden lager dan de grens voor kwantificering en bovendien legde de aanvrager de 90 % betrouwbaarheidsintervallen over die waren berekend voor alle 36 proefpersonen én met uitsluiting van proefpersoon 24. Het CHMP berekende nogmaals de 90 % betrouwbaarheidsintervallen en verkreeg resultaten die vergelijkbaar waren met die van de aanvrager. Daarom kan voor de 35 in de analyse opgenomen proefpersonen worden aangenomen dat bio-equivalentie is aangetoond. Uitsluiting van proefpersoon 24 vanwege lage plasmaconcentraties itraconazol is echter niet aanvaardbaar. Conform het vragen-en-antwoorden-document van de EWP-subgroep voor farmacokinetiek van het CHMP inzake het richtsnoer voor biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie is uitsluiting van gegevens niet toegestaan en kan op grond van de statistische analyse of om uitsluitend farmacokinetische redenen niet worden geaccepteerd, omdat er geen onderscheid kan worden gemaakt tussen effecten van de formulering en farmacokinetische effecten. Aanvaardbare verklaringen om farmacokinetische gegevens of een proefpersoon uit te sluiten zouden schendingen van het protocol betekenen, die in dit onderzoek niet worden

waargenomen. Wanneer de gegevens voor proefpersoon 24 worden meegenomen, kan bio-equivalentie niet worden aangetoond, aangezien het 90 % betrouwbaarheidsinterval voor AUC en Cmax dan buiten de normale criteria van 80 – 125 % voor acceptatie zouden vallen. Door het ontbreken van bio-equivalentie blijft het potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid dan ook een onopgeloste kwestie. Op grond van het totaal aan gegevens van alle 36 proefpersonen is bio-equivalentie niet aangetoond en dus wordt de baten-risicoverhouding voor dit generieke geneesmiddel als negatief beoordeeld.

REDENEN VOOR EEN NEGATIEF ADVIES

Het CHMP is van oordeel dat de bio-equivalentie tussen het test- en referentiemiddel niet voldoende is aangetoond en dat het middel dus niet voor de gewenste indicaties kan worden goedgekeurd.

Overwegende dat

- het CHMP van oordeel is dat bio-equivalentie niet kon worden aangetoond,
- de uitsluiting van een proefpersoon met uitschieterende waarden niet aanvaardbaar is, aangezien de gegevens in hun totaliteit moeten worden geïnterpreteerd,
- de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel Prokanazol als negatief wordt beoordeeld,

heeft het CHMP aanbevolen geen vergunningen voor het in de handel te brengen voor Prokanazol en aanverwante namen (zie bijlage I) in de betreffende lidstaten te verlenen en de vergunning voor het in de handel brengen in de rapporterende lidstaat, waar het geneesmiddel momenteel is toegelaten, te schorsen.

BIJLAGE III

VOORWAARDEN VOOR DE OPHEFFING VAN DE SCHORSING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouders aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

De vergunninghouder moet, conform het vragen-en-antwoorden-document van de EWP-subgroep voor farmacokinetiek van het CHMP inzake het richtsnoer voor biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie, het resultaat overleggen van een correct uitgevoerd onderzoek naar bio-equivalentie.