

ANEKS I

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

<u>Państwo członkowskie UE/EOG</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa (własna)</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Czechy	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4		Prokanazol	100 mg	Kapsułki twarde	Podanie doustne
Łotwa		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Kapsułki twarde	Podanie doustne
Litwa		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanaz	100 mg	Kapsułki twarde	Podanie doustne
Polska		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Kapsułki twarde	Podanie doustne
Słowacja		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol	100 mg	Kapsułki twarde	Podanie doustne
Słowenia		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Praga 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Kapsułki twarde	Podanie doustne

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU PROKANAZOL POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Itrakonazol to lek przeciwgrzybiczy przeciwko zakażeniom wywołanym przez dermatofity, drożdże, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* i wiele innych drożdży i grzybów. Dostępność biologiczna itrakonazolu po podaniu doustnym jest największa, kiedy kapsułka jest połykana bezpośrednio po pełnym posiłku. Po podaniu doustnym lek osiąga szczytowe stężenie w osoczu po 3–4 godz. Jednym z metabolitów jest hydroksyitrakonazol, który *in vitro* ma działanie przeciwgrzybicze porównywalne z itrakonazolem.

Produkt został dopuszczony do obrotu w referencyjnym państwie członkowskim na mocy art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, a zainteresowane państwa członkowskie złożyły wniosek w drodze procedury wzajemnego uznania. Pomiedzy zainteresowanymi państwami członkowskimi utrzymywała się różnica zdań w sprawie równoważności biologicznej preparatu Prokanazol i leku oryginalnego, ponieważ nie udało się osiągnąć porozumienia odnośnie do granic kwantyfikacji (ang. limits of quantification – LOQ) itrakonazolu, zatwierdzenia metody do obliczeń stosunku C_x/λ_z (gdzie C_x oznacza ostatnie stężenie możliwe do oceny, a λ_z – ostatnią stałą szybkości eliminacji) oraz uzasadnienia wielkości AUC resztkowego ponad 20% AUC całkowitego. Procedura została zatem zgłoszona do CHMP, który sformułował listę pytań:

Wnioskodawca jest proszony o uzasadnienie wyników przedstawionego badania dotyczącego równoważności biologicznej, przede wszystkim obliczeń AUC_{∞} i λ_z (ostatnia stała szybkości eliminacji) oraz podanie wszystkich wyników AUC_t . Na obliczenia AUC_{∞} i λ_z mógł wpłynąć fakt, że u niektórych ochotników nie dokonano fazy eliminacji, głównie z powodu umownego uznania granic kwantyfikacji (LOQ). Ponadto u niektórych ochotników (na podstawie przedstawionych danych) faza końcowa została wyprowadzona z C_{max} .

Wnioskodawca stwierdził, że z uwagi na fakt, iż w przewodniku europejskim (EMA) nie opisano metody obliczania pola pod krzywą, wykorzystano metodę opisaną w przewodniku FDA (str. 9, ust. III.A.8c) z zastosowaniem oprogramowania WinNonlin, w którym stosowany jest moduł NCA („analiza bezkompartmentowa”). Algorytm zastosowany do obliczeń „ostatniej stałej szybkości eliminacji” w module NCA opiera się na metodzie najmniejszych kwadratów i dostosowania za pomocą współczynnika (kwadrat R) ustalonego jako funkcja wielu punktów wziętych pod uwagę podczas obliczeń. Wnioskodawca przedstawił także wszystkie inne parametry farmakokinetyczne, w tym pole pod krzywą do ostatniego oznaczalnego stężenia (AUCt).

W odniesieniu do twierdzenia, że u niektórych ochotników faza eliminacji nie została dokonana, wnioskodawca uznał, że aby ocenić, czy osoba osiągnęła fazę eliminacji, należy wziąć pod uwagę punkty pobierania próbek do badań i uzyskane wartości stężeń. Równie ważne jest uwzględnienie ostatniego oznaczalnego stężenia w porównaniu do wartości dolnej granicy kwantyfikacji (LLOQ). Zgodnie z informacją w protokole badania okres półtrwania leku dla fazy eliminacji wynosi około 26 godzin. W badaniu przeprowadzonym przez wnioskodawcę średnie wyniki tego parametru farmakokinetycznego wyniosły 19,3 i 19 godzin dla, odpowiednio, leku referencyjnego i testowanego. Zatem obranie ostatniego punktu pobierania próbek w 96 godzinie odpowiada ponad 3-krotnej długości okresu półtrwania (na podstawie teoretycznej informacji a priori) i ponad 5-krotnej długości okresu półtrwania (na podstawie eksperymentalnej wartości uzyskanej podczas badania). W prawie wszystkich przypadkach (65/70) uzyskane wartości nie były wyższe niż 3-krotność LLOQ i w żadnym przypadku wartość ostatniej oznaczanej próbki nie była wyższa niż 4-krotność LLOQ. Wnioskodawca załączył dane dotyczące Clast, przedstawiając wartości ostatniego oznaczalnego stężenia dla każdego ochotnika i preparatu, a także jednostkowe semilogarytmiczne wartości farmakokinetyczne.

Odnosnie do umownego przyjęcia dolnej granicy kwantyfikacji (LLOQ) wnioskodawca uznał, że LLOQ jest zgodna z wymogami zalecanymi przez FDA w odniesieniu do „odpowiedzi w porównaniu z brakiem odpowiedzi” i „dokładności i trafności”. Zdaniem wnioskodawcy spełnienie tych dwóch warunków zostało potwierdzone i można dokonać oceny trafności. Wnioskodawca przedstawił obie wartości (dokładność i trafność) dla obu produktów (hydroksyitrakonazol i itrakonazol) z 6 otrzymanych chromatogramów.

Odnosząc się do kwestii wyciągnięcia fazy końcowej z C_{max} u niektórych ochotników, wnioskodawca stwierdził, że mogłoby to stanowić powód do niepokoju, gdyby zastosowano kompartmentowe analizy farmakokinetyczne, ponieważ mogłoby to sugerować, że w tych przypadkach faza szybkiej dystrybucji nie zaszła w porównaniu z pozostałymi ochotnikami. Zgodnie z zaleceniami organów regulacyjnych zastosowano bezkompartmentową, bezmodelową analizę farmakokinetyczną. Umożliwia to regresję z najlepszym dostosowaniem danych z badania, co zapewnia rzetelne obliczenie stałej eliminacji i tym samym pochodnych od niej parametrów farmakokinetycznych.

CHMP uznał, że zastosowane metody obliczenia AUC_t i AUC_{∞} oraz ostatniej stałej szybkości eliminacji są standardowymi i ogólnie zatwierdzonymi metodami i zauważył, że wymagane dane zostały dostarczone dla co najmniej 3 punktów danych wykorzystanych do oceny fazy eliminacji. Co więcej, okres półtrwania itrakonazolu wynosi około 26 godzin, a próbki krwi zostały pobrane w okresie ponad 3-krotnie dłuższym od okresu półtrwania. Itrakonazol wykazuje dość długi t_{max} (około 6 godz.), co jest wynikiem długiego okresu półtrwania, jednakże w obliczeniu AUC ujęto okres co najmniej 4 x t_{max} , co wskazuje, że u tych osób lek został wchłonięty z przewodu pokarmowego i że stężenie leku w organizmie nie zależy od różnic pomiędzy dwoma preparatami.

Jednakże CHMP zwrócił uwagę, że wnioskodawca nie określił właściwie granic LOQ i nie przedstawił dokładnych informacji na temat wyboru punktów do obliczeń fazy końcowej ani punktów wybranych dla jednostkowego profilu i odcinków. Nie wiadomo zatem, w jaki sposób ustalono fazę końcową i pole resztkowe. Sprawa dotyczy zatem nie tylko pięciu osób, których dotyczy pierwotna dokumentacja, lecz także braku obliczeń farmakokinetycznych. CHMP wyraził wątpliwości dotyczące jakości LOQ, zauważając brak specyfikacji podsumowującej, i uznał, że podobne problemy dotyczące pól resztkowych mogły także wpłynąć na innych badanych oprócz wspomnianych pięciu. Przedstawiono wartości parametrów farmakokinetycznych, jednak bez jakiegokolwiek umożliwiającej weryfikację dokumentacji ich obliczeń. Plan pobierania próbek powinien pokrywać się z krzywą stężeń w surowicy w czasie wystarczająco długim, aby dostarczyć rzetelnej oceny rozmiaru ekspozycji, co jest możliwe, jeśli AUC_t stanowi co najmniej 80% AUC_{∞} . Nie przedstawiono ważnych argumentów uzasadniających brak wiarygodnych obliczeń farmakokinetycznych, jako że wartość LOQ zastosowana w metodzie analitycznej nie została określona w procesie walidacji, ale umownie przyjęta jako 5 ng/ml (najniższy kalibrator). Jeśli rzeczywista LOQ metody jest o wiele niższa niż ta uznana, może to stanowić większy czynnik błędu, zwłaszcza podczas oceny fazy końcowej linii ekstrapolacji i pola resztkowego. Zakres przedziału ufności dla pola całkowitego i resztkowego nie wyjaśnia ani nie zwiększa wiarygodności obliczeń, zwłaszcza, że nie przedstawiono punktów oceny estymatora. Nie można było dokonać oceny poprawności obliczeń punktów oceny estymatora oraz nie przedstawiono podsumowania obliczeń specyfikacyjnych dla analizy wariancji i odmienności wewnątrz- i międzyosobniczej, poszczególnych współczynników ani różnic parametrów farmakokinetycznych. CHMP uważa, że brak oceny estymatorów analizy parametrów kinetycznych utrudnia właściwą ocenę danych.

Podsumowując, wnioskodawca nie przedstawił dostatecznych informacji dotyczących liczebności próby, testu mocy i współczynników odmienności wewnątrz- i międzyosobniczej. Podano niektóre współczynniki odmienności i dane dotyczące zmienności głównych parametrów farmakokinetycznych leku oryginalnego, ale nie można ustalić, skąd one pochodzą. Z powodu tych nierozwiązanych kwestii i braku dokumentacji CHMP nie był w stanie ustalić, czy preparat Prokanazol jest biologicznie równoważny z produktem referencyjnym, i uznał, że zanim będzie mógł wydać opinię, potrzebuje więcej danych. Dlatego CHMP sformułował listę nierozwiązanych problemów:

1. Należy wykonać następujące obliczenia po wykluczeniu ochotników z wartościami poniżej LOQ:
a. AUC_{∞} ; b. AUC_t ; c. C_{max} ;
2. Należy podać wykorzystane do obliczeń nieopracowane wyniki wszystkich ochotników.

Wnioskodawca przedstawił wartości C_{max} , AUC_t i AUC_{∞} dla wszystkich ochotników i stwierdził, że w projekcie badania ujęto czas pobierania próbek w fazach wchłaniania i późnej eliminacji w celu wykorzystania wyników niewykraczających poza granice kwantyfikacji. W rezultacie wszyscy lub prawie wszyscy ochotnicy mieli co najmniej jeden punkt z wartościami poniżej granicy kwantyfikacji (BLQ). U ochotnika nr 24 wykazano zmniejszone wchłanianie w 52% punktów pobierania próbek BLQ i tylko jeden punkt pobierania próbek z możliwymi do obliczenia wartościami z maksymalnego stężenia. W rezultacie uniemożliwia to obliczenie w programie WinNonlin części pola do nieskończoności i AUC_{∞} wydaje się nie istnieć. Centrum analityczne podaje wyniki liczbowe tylko wówczas, jeśli stężenie nie jest niższe niż granica kwantyfikacji, dlatego niemożliwe jest przeprowadzenie jakichkolwiek obliczeń z tymi wynikami. W bardziej szczegółowej analizie ocen ilościowych wykazano, że w przypadku preparatu referencyjnego 4 z 9 stężeń nie osiągnęły wartości przekraczających $4 \times LOQ$, a w przypadku preparatu badanego żadne ze stężeń nie osiągnęło takiego poziomu. Zatem niemożliwe jest precyzyjne obliczenie AUC. Odmienność międzyosobnicza stężeń w surowicy po podaniu doustnym itrakonazolu została opisana w literaturze naukowej i jest bardziej widoczna w przypadku stosowania preparatów w kapsułkach (różnice nawet 15-krotne). Zatem wyniki farmakokinetyczne i równoważności biologicznej zostały przeanalizowane dla wszystkich dostępnych danych uzyskanych od 35 z 36 ochotników włączonych do badania po wykluczeniu ochotnika nr 24, u którego wykazano wyraźnie nietypowy model wchłaniania, który uniemożliwił ocenę obszaru pod krzywą. Przedstawiono przedziały ufności i wartość względnej biodostępności dla 3 parametrów (C_{max} , AUC_t i AUC_{∞}). Zgodnie z wnioskiem CHMP wnioskodawca przedstawił także nieopracowane wyniki wszystkich ochotników.

CHMP zauważył, że nie wykorzystano wartości poniżej ustalonej wartości 5 ng/ml LOQ i że do ustalenia AUC_{∞} została wykorzystana ostatnia wartość powyżej LOQ. Nie było potrzeby wykluczenia żadnego z ochotników z powodu błędnej interpretacji lub niewłaściwego użycia wartości poniżej LOQ. Ponadto wnioskodawca przedstawił także obliczone 90-procentowe przedziały ufności dla wszystkich 36 osób i przez wykluczenie ochotnika nr 24. CHMP dokonał ponownych obliczeń 90-procentowych przedziałów ufności i uzyskał wyniki porównywalne do przedstawionych przez wnioskodawcę. Zatem dla 35 ochotników włączonych do analizy równoważność biologiczna może być uznana za udowodnioną. Jednakże nie można zaakceptować wykluczenia ochotnika nr 24 z powodu niskich stężeń itrakonazolu w osoczu. Zgodnie z dokumentem podgrupy EWP CHMP – Pytania i odpowiedzi dotyczące wpływu właściwości farmakokinetycznych na dostępność biologiczną i równoważność biologiczną – wykluczenie danych nie jest uzasadnione i nie może być zaakceptowane na podstawie statystycznej analizy lub wyłącznie z przyczyn farmakokinetycznych, ponieważ rozróżnienie wpływów pomiędzy preparatami i wpływów farmakokinetycznych jest niemożliwe. Dopuszczalnym uzasadnieniem wykluczenia danych farmakokinetycznych lub uczestnika mogłoby być naruszenie protokołu, którego nie stwierdzono w tym badaniu. Po uwzględnieniu wyników ochotnika nr 24 nie można udowodnić równoważności biologicznej, ponieważ 90-procentowe przedziały ufności dla AUC i C_{max} wykraczają poza normalne kryteria akceptacji 80–125%. Zatem kwestia potencjalnego poważnego zagrożenia dla zdrowia publicznego z powodu braku równoważności biologicznej pozostaje nierozwiązana. Na podstawie ogółu wyników uzyskanych dla 36 uczestników nie udowodniono równoważności biologicznej i tym samym stosunek korzyści do ryzyka tego produktu generycznego jest niekorzystny.

PODSTAWY NEGATYWNEJ OPINII

CHMP uznał, że równoważność biologiczna pomiędzy produktem testowanym i referencyjnym nie została dostatecznie udowodniona i z tego względu produkt nie może zostać zatwierdzony w przedstawionych wskazaniach.

Zważywszy, że:

- CHMP uznał, że nie wykazano równoważności biologicznej;
- nie jest akceptowane wykluczenie jednego z ochotników, którego wyniki odbiegają od pozostałych, ponieważ dane muszą być interpretowane w całości;
- profil korzyści do ryzyka produktu generycznego Prokanazol został uznany za niekorzystny;

CHMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanych państwach członkowskich i zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w referencyjnym państwie członkowskim, w którym produkt jest już zatwierdzony, dla preparatu Prokanazol pod różnymi nazwami (zob. aneks I).

ANEKS III

WARUNKI ZNIESIENIA ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

W gestii właściwych organów w poszczególnych państwach, koordynowanych przez referencyjne państwo członkowskie, leży zapewnienie, że podmioty posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dopełnią następujących warunków:

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przedstawić wyniki właściwie przeprowadzonego badania równoważności biologicznej zgodnie z wytycznymi zawartymi w dokumencie podgrupy EWP CHMP – Pytania i odpowiedzi dotyczące wpływu właściwości farmakokinetycznych na dostępność biologiczną i równoważność biologiczną.