

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Leflunomide Apotex (viz příloha I)

Úřad pro potraviny a léčiva Spojených států (Food and Drug Administration, FDA) informoval Evropskou agenturu pro léčivé přípravky, že po inspekci se objevily pochybnosti ohledně provádění bioanalytických studií provedených v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) v období od dubna 2005 do června 2010. Inspekce zjistila závažné případy profesního pochybení a porušení federálních zákonů včetně falšování dokumentů a manipulace se vzorky. Další pracoviště společnosti Cetero Research nebyla dotčena. Evropská unie byla toho názoru, že toto zjištění by mohlo mít dopad na rozhodnutí o registraci řady léčivých přípravků. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA), výbor CMD(h) a CHMP zahájily proces za účelem vyhledání a přezkoumání dokumentace veškerých léčivých přípravků, které zahrnují studie provedené ve výše zmíněném zařízení v daném časovém období. Spojené království zahájilo dne 1. srpna 2012 přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro zjištění přípravky registrované vnitrostátními postupy. Výbor CHMP byl požádán, aby zhodnotil, zda mají nedostatky v provádění bioanalytických studií provedených v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) vliv na poměr přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků, a aby vydal své stanovisko ohledně zachování, pozměnění, pozastavení nebo stažení rozhodnutí o registraci pro registrované léčivé přípravky, pro něž byly studie nebo analýza vzorků v daném časovém období provedeny ve společnosti Cetero Research.

Přípravek Leflunomide Actavis obsahuje leflunomid, inhibitor syntézy spadající do třídy léčiv DMARD (chorobu modifikující antirevmatické léky), která jsou chemicky i farmakologicky velmi heterogenní. Používá se k léčbě dospělých s aktivní středně závažnou až závažnou revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou. Jediná stěžejní studie bioekvivalence B050309 provedená na podporu žádosti o registraci byla komparativní, paralelní studie se třemi rameny porovnávající relativní biologickou dostupnost přípravku Leflunomide Apotex 20mg tablety a referenčního přípravku registrovaného v EU Arava 20mg tablety u zdravých dospělých dobrovolníků nalačno. Klinická fáze studie byla provedena v lednu a únoru 2006 ve společnosti Gateway Medical Research Inc. v St. Charles (USA), zatímco analytická fáze byla provedena ve společnosti BA Research International LP v Houstonu (USA) a statistická fáze byla provedena ve společnosti BA Research International LP v Austinu (USA) v únoru a březnu 2006. Všechna tři zařízení se stala součástí společnosti Cetero Research. Přípravek Leflunomide Apotex je k dispozici ve formě 10mg a 20mg tablet.

V odpovědi na seznam otázek výboru CHMP držitel rozhodnutí o registraci předložil přezkoumání poměru přínosů a rizik pro přípravek Leflunomide Apotex. Výsledky stěžejní studie bioekvivalence prokázaly, že 90 % intervaly spolehlivosti pro AUC₀₋₇₂ a C_{max} spadaly do rozmezí 80 % až 125 % a na základě farmakokinetických údajů lze tedy považovat za prokázané, že přípravek Leflunomide Apotex 20mg tablety a referenční přípravek 20mg tablety jsou za podmínek nalačno bioekvivalentní. Držitel rozhodnutí o registraci dále uvedl, že vzorky plazmy již nejsou k dispozici a údaje proto není možné znovu analyzovat. Jako další důkaz bioekvivalence přípravku Leflunomide Apotex s referenčním přípravkem držitel rozhodnutí o registraci poskytl přehled kvalitativního a kvantitativního složení 10mg a 20mg tablet přípravku určených pro trh ve Spojených státech, Kanadě a Evropě, přičemž je považuje za identické. Veškeré přípravky s názvem Leflunomide Apotex jsou navíc vyráběny ve stejném výrobním centru, Apotex Inc., Toronto (Kanada), podle stejného výrobního postupu. Držitel rozhodnutí o registraci poskytl podrobnosti ze 4 studií bioekvivalence provedených na podporu žádosti o registraci ve Spojených státech a v Kanadě, srovnávajících přípravek Leflunomide Apotex s jeho referenčním přípravkem nalačno a po jídle. Studie měly zkřížený design s dvoutýdenním vymývacím intervalem mezi hodnoceným obdobím. Ve všech 4 studiích byly 90 % intervaly spolehlivosti pro AUC₀₋₇₂ a C_{max} v rozmezí 80 % až 125 %. Držitel rozhodnutí o registraci má tedy za to, že farmakokinetické údaje prokazují, že přípravek Leflunomide Apotex určený pro EU je jak nalačno, tak po jídle bioekvivalentní s referenčními přípravky v USA a v Kanadě. Studie s přípravky určenými pro USA a Kanadu provedla společnost Apotex Research Inc., Toronto, Kanada. Protože výsledky studie

bioekvivalence pro evropský přípravek jsou v souladu s výsledky u přípravků určených pro USA a Kanadu, zvláště s ohledem na výsledky týkající se plazmatické hladiny, držitel rozhodnutí o registraci má za to, že údaje týkající se bioekvivalence přípravků určených pro USA a Kanadu podporují údaje ze zpochybněné studie bioekvivalence pro EU.

Na závěr držitel rozhodnutí o registraci předložil srovnávací profily rozpustnosti přípravku Leflunomide Apotex 10mg a 20mg tablety a 10mg a 20mg tablet referenčního přípravku z různých zemí, podporující názor držitele rozhodnutí o registraci, že profily rozpustnosti přípravku Leflunomide Apotex a referenčního přípravku jsou podobné.

Co se týče bezpečnostního profilu přípravku Leflunomide Apotex, držitel rozhodnutí o registraci provedl ve své globální databázi farmakovigilance šetření na nedostatek účinku / neúčinnost léčiva u všech případových hlášení u leflunomidu od data první registrace přípravku Leflunomide Apotex (8. září 2004) do 8. srpna 2012. Bylo zjištěno 102 případových hlášení vztahujících se k leflunomidu, z nichž 10 bylo popsáno jako případová hlášení nedostatečného účinku / neúčinnosti léčiva, přičemž všechna se vztahovala k přípravku Leflunomide Apotex. 5 bylo z Kanady a 5 z USA, z Evropy nebyla žádná hlášení. Jeden případ udával nedostatečného účinku, přičemž přípravek se používal k léčbě smíšeného onemocnění pojivové tkáně typu lupusu, což není schválená indikace. U šesti hlášení provedl držitel rozhodnutí o registraci přezkoumání zabezpečení jakosti a u přípravku Leflunomide Apotex nebyly zjištěny žádné problémy. Výroční pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (PSUR) (datum uzávěrky příjmu údajů 27. října 2011) předložená evropským orgánům nezjistila žádné globálně hlášené případy nedostatečného účinku, a držitel rozhodnutí o registraci proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Leflunomide Apotex se nemění. Držitel rozhodnutí o registraci je toho názoru, že údaje popsané v této zprávě PSUR nemění poměr přínosů a rizik přípravku Leflunomide Apotex.

V závěru dospěl držitel rozhodnutí o registraci k názoru, že výsledky ze stěžejní studie bioekvivalence podporující žádost o registraci jsou potvrzeny výsledky jiných studií, které nebyly provedeny nebo analyzovány společností Cetero Research, přičemž všechny ukazují na vysoký stupeň podobnosti mezi přípravkem Leflunomide Apotex a referenčním přípravkem určeným pro USA a Kanadu. Držitel rozhodnutí o registraci proto dospěl k závěru, že nedostatky zjištěné v zařízení společnosti Cetero Research Houston nemají vliv na poměr přínosů a rizik přípravku Leflunomide Apotex.

Výbor CHMP vzal v úvahu údaje ze studií bioekvivalence provedených s referenčním přípravkem určeným pro USA a Kanadu a zjistil určitá drobná narušení protokolu. Výbor CHMP souhlasil s tím, že generická léková forma je kvalitativně i kvantitativně stejná pro uvedené trhy a že přípravky jsou vyráběny ve stejném výrobním centru pomocí stejného výrobního postupu. Je tedy pravděpodobné, že se používá léčivá látka i pomocné látky stejné kvality, ačkoli tyto studie bioekvivalence byly provedeny s použitím různých zdrojů referenčního přípravku a nebyl předložen důkaz potvrzující, že referenční přípravek je ve všech studiích skutečně totožný. AUC, Cmax a Tmax v amerických a kanadských studiích provedených nalačno byly srovnatelné s hodnotami získanými v evropské studii, která byla také provedena nalačno. Výbor CHMP nicméně konstatoval, že studie bioekvivalence provedené s referenčními přípravky pro jiný trh než EU nemohou být přijaty jako důkaz bioekvivalence a že jakékoli důkazy o podobnosti mezi přípravky určenými pro EU a přípravky určenými pro jiný trh než EU mohou být považovány pouze za podpůrné.

Co se týče komparativního testování rozpustnosti, výbor CHMP byl toho názoru, že pro prokázání bioekvivalence perorálních tablet jsou stěžejní studie bioekvivalence. Podle pokynu pro stanovení bioekvivalence mohou být na podporu výsledků studie bioekvivalence předloženy studie rozpustnosti srovnávající předložený přípravek s referenčním přípravkem za účelem vyhodnocení, zda se i tak mohou vyskytovat rozdíly mezi lékovými formami, které by mohly být významné z hlediska účinnosti a bezpečnosti. Výbor CHMP vzal v úvahu, že ačkoli výpočty f_2 nebyly předloženy, závěr držitele rozhodnutí o registraci vycházel ze studií ve dvou médiích. Podle nového pokynu pro stanovení bioekvivalence by nicméně takové studie měly být provedeny bez přidání

surfaktantů a v médiích s pH 1,2, 4,5, 6,8 a s použitím metody pro řízení jakosti. Výbor CHMP vzal v úvahu, že takové výsledky rozpustnosti nebyly poskytnuty.

Výbor CHMP vzal také v úvahu hodnocení bezpečnosti provedené držitelem rozhodnutí o registraci, ale provedl i oddělené šetření v rámci programu EudraVigilance, kde zjistil 14 případů nedostatečného účinku konkrétně u generických přípravků. U deseti z těchto přípravků byla vyloučena možná účast přípravku Leflunomide Apotex. Ve čtyřech zbývajících případech, které lze potenciálně přičíst přípravku Leflunomide Apotex, se ve dvou případech jednalo o artralgií a oteklé klouby, které nesouvisely s revmatoidní artritidou (RA), jeden případ byl zkreslen souběžným použitím dalších léčiv, zatímco poslední případ svědčil o souběžném použití inhibitorů TNF-alfa. Na základě dostupných údajů týkajících se bezpečnosti dospěl proto výbor CHMP k závěru, že nebyla zjištěna žádná známka nedostatečného účinku. I když se společnost nezabývala žádnými dalšími možnými signály bezpečnosti, usoudil výbor CHMP, že při srovnání s referenčním přípravkem na základě údajů z poslední zprávy PSUR (období hlášení 28. 10. 2010 až 27. 10. 2011) nebyly zjištěny žádné signály o zvýšeném počtu nežádoucích příhod.

Závěrem vzal výbor CHMP v úvahu, že držitel rozhodnutí o registraci neplánuje provést novou studii bioekvivalence, protože považuje předložené další údaje za dostatečné pro potvrzení validity studií v rámci žádosti pro EU, kterých se účastnila společnost Cetero Research.

Výbor CHMP celkově ovšem konstatoval, že studie bioekvivalence provedené s referenčními přípravky pro jiný trh než EU nemohou být přijaty jako důkaz bioekvivalence a že jakékoli důkazy o podobnosti mezi přípravky určenými pro EU a přípravky určenými pro jiný trh než EU mohou být považovány pouze za podpůrné. Výbor CHMP proto nepovažuje dostupné údaje za dostatečné pro podporu bioekvivalence lékové formy přípravku Leflunomide Apotex určené pro EU a referenčního přípravku registrovaného v EU. Předložené údaje testující rozpustnost nejsou považovány za úplné, protože testování bylo provedeno se surfaktantem a pouze ve vodě, a jeho hodnota je proto považována za omezenou. Skutečnost, že kvalitativní složení přípravku Leflunomide Apotex určeného pro EU a pro jiný trh než EU je zcela identické a že přípravky jsou vyráběny ve stejném výrobním zařízení stejným výrobním postupem, lze považovat pouze za podpůrný důkaz. Výbor CHMP vzal v úvahu také, že z důvodu nedostatku vzorků není možné znovu analyzovat vzorky z klinické studie za účelem kontroly validity původních zjištění. Výbor CHMP vzal v úvahu také údaje ze zprávy PSUR, která nenaznačují žádná bezpečnostní rizika, nicméně tyto údaje jsou pro potvrzení bioekvivalence přípravku nedostatečné.

V závěru došel výbor CHMP k názoru, že možné nedostatky při provádění bioanalytických studií v zařízeních společnosti Cetero Research vedly k neplatnosti stěžejní studie bioekvivalence. Vzhledem k závažným pochybnostem týkajícím se spolehlivosti a správnosti údajů z kritické stěžejní studie bioekvivalence B050309 předložené na podporu registrace a vzhledem k absenci spolehlivé studie bioekvivalence specificky navržené ke stanovení bioekvivalence přípravku Leflunomide Apotex s jeho referenčním přípravkem registrovaným v EU, není výbor CHMP schopen učinit závěr ohledně bioekvivalence přípravku Leflunomide Apotex. Výbor CHMP byl toho názoru, že předchozí závěry týkající se bioekvivalence bude nutné potvrdit opakováním studie bioekvivalence.

Celkový závěr a poměr přínosů a rizik

Po zhodnocení dostupných údajů přetrvávají ve výboru CHMP i nadále závažné pochybnosti vzhledem k nálezům inspekce v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) ohledně spolehlivosti a správnosti údajů z kritické stěžejní studie bioekvivalence předložené na podporu registrace. Z toho důvodu a též vzhledem k absenci spolehlivé studie bioekvivalence specificky navržené ke stanovení bioekvivalence přípravku Leflunomide Apotex s referenčním přípravkem registrovaným v EU nelze považovat poměr přínosů a rizik přípravku Leflunomide Apotex za příznivý.

Výbor CHMP proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci, dokud nebudou k dispozici adekvátní údaje týkající se bioekvivalence.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Leflunomide Apotex a přípravky souvisejících názvů;
- výbor vzal v úvahu, že dostupné údaje jsou kvůli obavám týkajícím se spolehlivosti údajů na základě nálezů inspekce v zařízeních společnosti Cetero Research důvodem k závažným pochybnostem ohledně důkazů o bioekvivalenci přípravku Leflunomide Apotex a přípravků souvisejících názvů s referenčním přípravkem registrovaným v EU;
- výbor byl toho názoru, že odpovědi držitele rozhodnutí o registraci dostatečně nevyvracejí závažné pochybnosti týkající se důkazů bioekvivalence přípravku Leflunomide Apotex a přípravků souvisejících názvů s referenčním přípravkem registrovaným v EU;
- výbor je toho názoru, že vzhledem k závažným pochybnostem ohledně důkazů bioekvivalence nelze potvrdit pozitivní poměr přínosů a rizik přípravku Leflunomide Apotex a přípravků souvisejících názvů;

výbor proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro přípravek Leflunomide Apotex a přípravky souvisejících názvů podle článku 116 směrnice 2001/83/ES, protože

- a. poměr přínosů a rizik nelze považovat za příznivý a
- b. podrobné údaje na podporu žádosti podle článku 10 směrnice 2001/83/ES nelze považovat za správné.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CHMP.