

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Leflunomide Apotex (se bilag I)

USA's Food and Drug Administration (FDA) underrettede Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at en inspektion har givet anledning til betænkeligheder vedrørende udførelsen af bioanalytiske undersøgelser på Cetero Researchs afdeling i Houston (Texas, USA) i perioden fra april 2005 til juni 2010. Ved inspektionen konstateredes grove fejl og overtrædelser af USA's føderale lovgivning, herunder forfalskning af dokumenter og manipulation af prøver. Cetero Researchs øvrige afdelinger var ikke berørt heraf. I Den Europæiske Union blev det vurderet, at dette potentielt kunne have betydning for markedsføringstilladelserne for en række lægemidler. EMA, CMD(h) og CHMP indledte en identifikation og vurdering af alle lægemiddeldossierer, der omfatter undersøgelser udført på ovennævnte afdeling i den pågældende periode. Den 1. august 2012 indledte Det Forenede Kongerige en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for de identificerede nationalt godkendte lægemidler. CHMP blev anmodet om at vurdere, hvorvidt den mangelfulde udførelse af de bioanalytiske undersøgelser på Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) har betydning for benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler. Udvalget blev desuden anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelserne bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages for godkendte lægemidler, for hvilke Cetero Research i den pågældende periode har udført undersøgelser eller analyseret prøver.

Leflunomide Apotex indeholder leflunomid, der er en pyrimidinsyntesehæmmer tilhørende klassen DMARD (sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, som kemisk og farmakologisk er meget forskellige). Det anvendes til behandling af voksne med aktiv, moderat til svær reumatoid arthritis og psoriatrisk arthritis. Bioækvivalenshovedundersøgelse B050309, som blev udført til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse, var en sammenlignende undersøgelse med tre parallelle arme, hvor den relative biotilgængelighed af Leflunomide Apotex, tabletter, 20 mg, blev bestemt i forhold til EU-referencelægemidlet Arava, tabletter, 20 mg, hos raske, voksne, fastende forsøgspersoner. Undersøgelsens kliniske fase blev udført i januar og februar 2006 hos Gateway Medical Research Inc. i St. Charles (USA), mens den analytiske fase blev udført hos BA Research International LP i Houston (USA), og den statistiske fase blev udført hos BA Research International LP i Austin (USA) i februar og marts 2006. Alle disse tre virksomheder blev en del af Cetero Research. Leflunomide Apotex leveres som 10-mg-tabletter og 20-mg-tabletter.

Til besvarelse af listen med spørgsmål fra CHMP forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en gennemgang af benefit/risk-forholdet for Leflunomide Apotex.

Bioækvivalenshovedundersøgelsen viste, at 90-%-konfidensintervallerne lå mellem grænserne på 80 % til 125 % for AUC₀₋₇₂ og C_{max}, og de farmakokinetiske data ansås derfor for at påvise bioækvivalens mellem Leflunomide Apotex 20-mg-tabletter og referencelægemidlet som 20-mg-tabletter i fastende tilstand. Indehaveren af markedsføringstilladelsen oplyste imidlertid, at plasmaprøverne ikke længere foreligger, og det derfor ikke er muligt at foretage en ny analyse. Som yderligere dokumentation af bioækvivalensen af Leflunomide Apotex med referencelægemidlet forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen en gennemgang af den kvalitative og kvantitative sammensætning af virksomhedens 10- og 20-mg-tabletter, der er bestemt til markedet i USA, Canada og Europa og anses for at være identiske. Endvidere finder al produktion af Leflunomide Apotex til disse markeder sted på samme fremstillingssted, nemlig Apotex Inc. i Toronto (Canada) efter samme fremstillingsproces. Indehaveren af markedsføringstilladelsen redegjorde desuden for fire bioækvivalensundersøgelser, der var udført til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse i USA og Canada, hvor Leflunomide Apotex blev sammenlignet med det tilsvarende referencelægemiddel i fastende og ikkefastende tilstand. Undersøgelserne var tilrettelagt som et overkrydsningsdesign med to ugers udvaskningsperiode mellem undersøgelsesperioderne. I alle fire undersøgelser lå 90-%-konfidensintervallerne for AUC₀₋₇₂ og C_{max} inden for grænserne på mellem 80 % og 125 %. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt således, at de farmakokinetiske data påviste, at EU-versionen af Leflunomide Apotex er bioækvivalent med både det amerikanske og det canadiske

referencelægemiddel i fastende og ikkefastende tilstand. Undersøgelserne med de amerikanske og canadiske lægemidler blev udført af Apotex Research Inc. i Toronto, Canada. Idet resultaterne af bioækvivalensundersøgelsen for det europæiske lægemiddel svarer til resultaterne for både det amerikanske og det canadiske lægemiddel, navnlig hvad angår plasmaværdierne, mente indehaveren af markedsføringstilladelsen, at de amerikanske og canadiske bioækvivalensdata underbygger dataene fra den betvivlede EU-bioækvivalensundersøgelse.

Endelig fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen sammenlignende opløselighedsprofiler for Leflunomide Apotex 10- og 20-mg-tabletter og referencelægemidlet som 10- og 20-mg-tabletter fra forskellige markeder som støtte for, at opløsningsprofilerne for Leflunomide Apotex og referencelægemidlet svarer til hinanden.

Vedrørende sikkerhedsprofilen for Leflunomide Apotex foretog indehaveren af markedsføringstilladelsen en søgning efter manglende virkning/behandlingssvigt i alle caserapporter for leflunomid i sin globale database over lægemiddelovervågning. Søgningen dækkede tidsrummet fra første godkendelse af Leflunomide Apotex (8. september 2004) til 8. august 2012. Der blev fundet 102 caserapporter vedrørende leflunomid, hvoraf 10 kunne fastslås at vedrøre manglende virkning/behandlingssvigt, alle med sammenhæng med Leflunomide Apotex. Fem var fra Canada, og fem fra USA, mens der ikke var nogen rapporter fra Europa. Én caserapport beskrev manglende virkning, hvor lægemidlet var anvendt til lupus/blandet bindevævssygdom (MTCD), som ikke er en godkendt indikation. For seks af rapporternes vedkommende udførte indehaveren af markedsføringstilladelsen kvalitetssikringsundersøgelser, uden at der blev fundet problemer med Leflunomide Apotex. Den årlige PSUR (dataslutpunkt den 27. oktober 2011), der blev indgivet til de europæiske myndigheder, indeholdt på globalt plan ingen indberetninger om tilfælde af manglende virkning, og indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Leflunomide Apotex ikke var ændret. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at dataene i denne PSUR ikke ændrede benefit/risk-forholdet for Leflunomide Apotex.

Som konklusion var indehaveren af markedsføringstilladelsen af den opfattelse, at resultaterne af bioækvivalenshovedundersøgelsen fra ansøgningen om markedsføringstilladelse bekræftes af andre undersøgelser, der ikke var udført eller analyseret af Cetero Research, og som alle viste udtalt lighed mellem Leflunomide Apotex og det amerikanske og canadiske referencelægemiddel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen konkluderede derfor, at de konstaterede mangler hos Cetero Research-afdelingen i Houston ikke berørte benefit/risk-forholdet for Leflunomide Apotex.

CHMP tog dataene fra bioækvivalensundersøgelserne med det amerikanske og canadiske lægemiddel til efterretning og konstaterede visse protokolbrud af mindre betydning. CHMP medgav, at den generiske formulering kvalitativt og kvantitativt er den samme for de omtalte markeder, og at lægemidlerne fremstiles på samme fremstillingssted efter samme fremstillingsproces. Det er derfor sandsynligt, at både det aktive indholdsstof og hjælpestofferne er af samme kvalitet, skønt de pågældende bioækvivalensundersøgelser blev udført med referencelægemiddel fra forskellige kilder, og det ikke blev dokumenteret, at referencelægemidlet rent faktisk var det samme i alle undersøgelserne. AUC, Cmax og Tmax i de amerikanske og canadiske fastende undersøgelser var sammenlignelige med resultaterne fra den europæiske undersøgelse, der ligeledes blev udført i fastende tilstand. CHMP fastslog imidlertid, at bioækvivalensundersøgelser foretaget med et referencelægemiddel, som ikke er et EU-lægemiddel, ikke kan godtages som dokumentation for bioækvivalens, og at dokumentation for lighed mellem EU-lægemidler og andre lægemidler kun kan betragtes som støttedokumentation.

Vedrørende den sammenlignende opløselighedstest var det CHMP's opfattelse, at bioækvivalensundersøgelser er afgørende for påvisning af bioækvivalensen af orale tabletter. Ifølge vejledningen vedrørende bioækvivalens kan der forelægges sammenlignende opløselighedsundersøgelser af det ansøgte lægemiddel og referencelægemidlet til støtte for resultaterne af bioækvivalensundersøgelser. Dette kan tjene til at vurdere, hvorvidt formuleringerne alligevel udviser forskelle, der kan have betydning for virkningen og sikkerheden.

CHMP bemærkede, at der ikke var forelagt beregninger af f₂, men at indehaveren af markedsføringstilladelsens konklusion understøttedes af undersøgelserne i de to opløsningsmedier. I henhold til de nye retningslinjer for bioækvivalens skal sådanne undersøgelser imidlertid udføres uden tilsætning af surfaktanter, ved anvendelse af medier med pH 1,2, 4,5 og 6,8 og ved anvendelse af kvalitetskontrolmetoden. CHMP konstaterede, at der ikke var forelagt sådanne opløselighedsundersøgelser.

CHMP tog endvidere den af indehaveren af markedsføringstilladelsen udførte sikkerhedsvurdering til efterretning, men foretog en separat søgning i EudraVigilance og fandt derved 14 tilfælde af manglende virkning specifikt for generiske lægemidler. I 10 af disse tilfælde blev mulig involvering af Leflunomide Apotex udelukket. Af de fire resterende tilfælde, der potentielt kunne tilskrives Leflunomide Apotex, vedrørte de to artralgi og hævede led uden sammenhæng med reumatoid arthritis, ét tilfælde var konfunderet ved samtidig brug af andre lægemidler, og i det sidste tilfælde var der tegn på samtidig brug af TNF-alfa-hæmmere. CHMP fandt derfor, at de foreliggende sikkerhedsdata ikke indeholdt signaler om manglende virkning. Virksomheden havde ikke taget stilling til andre potentielle sikkerhedssignaler, men CHMP tilsluttede sig, at der ikke er signaler om større forekomst af bivirkninger end med referencelægemidlet i den seneste PSUR (indberetningsperiode 28. oktober 2010 til 27. oktober 2011).

Endelig konstaterede CHMP, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke havde til hensigt at udføre en ny bioækvivalensundersøgelse, da de forelagte supplerende oplysninger blev anset for tilstrækkelige til at bekræfte validiteten af de undersøgelser fra EU-ansøgningerne, som Cetero Research var inddraget i.

Overordnet fastslog CHMP, at bioækvivalens med et referencelægemiddel, som ikke er et EU-lægemiddel, ikke kan godtages som dokumentation for bioækvivalens, og at dokumentation for lighed mellem EU-lægemidler og andre lægemidler kun kan anses for støttedokumentation. CHMP fandt derfor ikke de foreliggende oplysninger tilstrækkelige som dokumentation for bioækvivalensen af EU-formuleringen af Leflunomide Apotex med det tilsvarende EU-referencelægemiddel. Den forelagte opløselighedstest blev ikke anset for at være fuldstændig, da den var fremkommet ved brug af en surfaktant og kun blev udført i vand, hvorfor den blev anset for at være af begrænset værdi. Det forhold, at den kvalitative sammensætning af Leflunomide Apotex som henholdsvis EU-lægemiddel og ikke-EU-lægemiddel er helt identisk, og at lægemidlerne fremstilles på samme fremstillingssted efter samme fremstillingsproces, kan kun betragtes som støttende evidens. CHMP konstaterede endvidere, at det som følge af manglende prøver ikke var muligt at analysere prøverne fra den kliniske undersøgelse igen for at efterprøve validiteten de oprindelige resultater. CHMP tog til efterretning, at PSUR-dataene ikke viste nogen sikkerhedsmæssige problemer, hvilket dog er utilstrækkeligt til at bekræfte lægemidlets bioækvivalens.

Som konklusion fandt CHMP, at de potentielle mangler i Cetero Researchs udførelse af de bioanalytiske undersøgelser afviser validiteten af bioækvivalenshovedundersøgelsen. På baggrund af den alvorlige tvivl om pålideligheden og korrektheden af dataene fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse B050309, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelsen, og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Leflunomide Apotex er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, var CHMP ude af stand til at drage konklusioner om bioækvivalensen for Leflunomide Apotex. CHMP var af den opfattelse, at bioækvivalensundersøgelsen skal gentages med henblik på at bekræfte de tidligere konklusioner vedrørende bioækvivalens.

Samlet konklusion og benefit / risk-forhold

Efter at have vurderet de foreliggende data og på baggrund af inspektionsresultaterne for Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) var CHMP fortsat stærk i tvivl om pålideligheden og korrektheden af dataene fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelsen. Som følge heraf og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt

Leflunomide Apotex er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, kan benefit/risk-forholdet for Leflunomide Apotex ikke anses for tilfredsstillende.

CHMP anbefalede derfor, at markedsføringstilladelserne suspenderes, indtil der foreligger fyldestgørende bioækvivalensdata.

Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for Leflunomide Apotex og relaterede navne,
- udvalget fandt, at de foreliggende data gav anledning til alvorlig tvivl om dokumentationen for bioækvivalensen af Leflunomide Apotex og relaterede navne med EU-referencelægemidlet på baggrund af betænkeligheder med hensyn til pålideligheden af dataene som følge af inspektionsresultaterne for Cetero Research,
- udvalget fandt, at besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke fyldestgørende afviser de alvorlige betænkeligheder vedrørende dokumentationen for, at Leflunomide Apotex og relaterede navne er bioækvivalent med EU-referencelægemidlet,
- udvalget er af den opfattelse, at det på baggrund af de alvorlige betænkeligheder med hensyn til dokumentationen af bioækvivalens ikke er muligt at fastlægge benefit/risk-forholdet for Leflunomide Apotex og relaterede navne,

anbefalede udvalget, at markedsføringstilladelserne for Leflunomide Apotex og relaterede navne suspenderes i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, eftersom:

- a. benefit/risk-forholdet ikke kan anses for tilfredsstillende, og
- b. oplysningerne til støtte for ansøgningen som omhandlet i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke kan anses for at være korrekte.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse.