

## **ANHANG II**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Leflunomide Apotex (siehe Anhang I)

Die US-Behörde zur Lebens- und Arzneimittelüberwachung (FDA) informierte die Europäische Arzneimittel-Agentur, dass nach einer Inspektion Bedenken gegen die Durchführung von bioanalytischen Studien erhoben wurden, die von April 2005 bis Juni 2010 in den Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) vorgenommen worden waren. Bei der Inspektion wurden Fälle von schwerem Fehlverhalten sowie von Verstößen gegen Bundesgesetze aufgedeckt, einschließlich der Fälschung von Dokumenten und der Manipulation von Proben. Andere Standorte von Cetero Research waren nicht betroffen.

In der Europäischen Union bestand die Ansicht, dass dies möglicherweise die Genehmigungen für das Inverkehrbringen einer Reihe von Arzneimitteln beeinflussen könnte. Die EMA, die CMD(h) und der CHMP leiteten ein Verfahren zur Ermittlung und Bewertung aller Arzneimittel-Dossiers ein, die Studien beinhalten, welche in der oben erwähnten Einrichtung während des ermittelten Zeitraums durchgeführt worden waren. Am 1. August 2012 leitete das Vereinigte Königreich für die ermittelten national zugelassenen Arzneimittel ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Der CHMP wurde ersucht zu prüfen, ob die Mängel bei der Durchführung von bioanalytischen Studien durch die Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel haben, sowie ein Gutachten zu der Frage zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von zugelassenen Arzneimitteln, für die während des ermittelten Zeitraums von Cetero Research Studien durchgeführt oder Proben analysiert wurden, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Leflunomide Apotex enthält Leflunomid, einen Pyrimidin-Synthese-Hemmer, der zu der Arzneimittelgruppe der antirheumatischen Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) gehört, die chemisch und pharmakologisch sehr heterogen sind. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis angewendet. Bei der einzelnen zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie B050309, die zur Stützung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführt wurde, handelte es sich um eine dreiarmlige Vergleichsstudie im Parallel-Design, in der die relative Bioverfügbarkeit von Leflunomide Apotex 20 mg-Tabletten mit der des EU-Referenzarzneimittels Arava 20 mg-Tabletten bei gesunden, erwachsenen Probanden unter Nüchternbedingungen verglichen wurde. Die klinische Phase der Studie wurde im Januar und im Februar 2006 bei Gateway Medical Research Inc. in St. Charles (USA) durchgeführt, während die analytische Phase bei BA Research International LP in Houston (USA) und die statistische Phase bei BA Research International LP in Austin (USA) im Februar und im März 2006 durchgeführt wurden. Alle drei Einrichtungen wurden Teil des Unternehmens Cetero Research. Leflunomide Apotex ist als 10 mg- und 20 mg-Tabletten erhältlich.

In seiner Antwort auf die Liste von Fragen des CHMP legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Prüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Leflunomide Apotex vor. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie zeigten, dass die 90 %-Konfidenzintervalle innerhalb der Grenzwerte von 80 % bis 125 % für  $AUC_{0-72}$  und  $C_{max}$  lagen, und daher wurde erachtet, dass die pharmakokinetischen Daten die Bioäquivalenz zwischen den Leflunomide Apotex 20 mg-Tabletten und den 20 mg-Tabletten des Referenzarzneimittels unter Nüchternbedingungen aufzeigten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte, dass keine Plasmaproben mehr zur Verfügung stehen und deshalb keine Möglichkeit besteht, eine erneute Analyse der Daten durchzuführen. Als weiteren Nachweis der Bioäquivalenz zwischen Leflunomide Apotex und dem Referenzarzneimittel legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Übersicht über die qualitative und quantitative Zusammensetzung seiner 10 mg- und 20 mg-Tabletten vor, die für den US-amerikanischen, den kanadischen und den europäischen Markt bestimmt sind und von ihm als identisch erachtet werden. Darüber hinaus werden alle Leflunomid Apotex-Präparate für diese Märkte in derselben Produktionsstätte (Apotex Inc., Toronto, Kanada) gemäß demselben Herstellungsverfahren hergestellt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte außerdem Unterlagen zu vier Bioäquivalenzstudien vor, die zur Stützung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen in den USA und Kanada durchgeführt wurden und in denen Leflunomide Apotex mit dem Referenzarzneimittel unter Nüchtern- und Nicht-Nüchternbedingungen verglichen wurde. Die Studien waren im Crossover-Design ausgelegt und hatten zweiwöchige Wash-out-Phasen zwischen den Untersuchungszeiträumen. In allen vier Studien lagen die 90 %-Intervalle für  $AUC_{0-72}$  und  $C_{max}$  innerhalb der Grenzwerte von 80 % bis 125 %. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war daher der Ansicht, dass die pharmakokinetischen Daten zeigten, dass das Leflunomide Apotex in der EU unter Nüchternbedingungen und Nicht-Nüchternbedingungen

bioäquivalent mit den US-amerikanischen und den kanadischen Referenzarzneimitteln ist. Die Studien, in denen die US-amerikanischen und die kanadischen Arzneimittel untersucht wurden, wurden von Apotex Research Inc. in Toronto, Kanada durchgeführt. Da die Ergebnisse aus der Bioäquivalenzstudie für das europäische Arzneimittel mit den Ergebnissen für die US-amerikanischen und kanadischen Arzneimittel übereinstimmen, insbesondere im Hinblick auf die Blutplasmaspiegel, war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Ansicht, dass die US-amerikanischen und kanadischen Bioäquivalenzdaten die Daten aus der infrage gestellten europäischen Bioäquivalenzstudie stützten.

Abschließend legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Untermauerung seiner Ansicht, dass die Auflösungsprofile von Leflunomide Apotex und dem Referenzarzneimittel ähnlich sind, vergleichbare Auflösungsprofile für Leflunomide Apotex 10 mg- und 20 mg-Tabletten und 10 mg- und 20 mg-Tabletten des Referenzarzneimittels vor.

Im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Leflunomide Apotex prüfte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in seiner globalen Pharmakovigilanz-Datenbank alle Fallberichte für Leflunomide, ab dem Datum der ersten Zulassung von Leflunomide Apotex (8. September 2004) bis zum 8. August 2012, auf mangelnde Wirksamkeit/Arzneimittelnwirksamkeit. Es wurden im Zusammenhang mit Leflunomid 102 Fallberichte ermittelt, von denen zehn als Fallberichte über mangelnde Wirksamkeit/Arzneimittelnwirksamkeit identifiziert werden könnten, die sich alle auf Leflunomide Apotex bezogen. Fünf Berichte stammten aus Kanada und fünf Berichte aus den USA. Aus Europa waren keine Berichte eingegangen. Ein Fallbericht über mangelnde Wirksamkeit betraf einen Fall, in dem das Arzneimittel zur Behandlung der kombinierten Kollagenose angewendet wurde, die keine zugelassene Indikation ist. Zu sechs dieser Berichte wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Untersuchungen der Qualitätssicherung durchgeführt, bei denen keine Probleme im Zusammenhang mit Leflunomide Apotex festgestellt wurden. Der jährliche PSUR (Datenstichtag 27. Oktober 2011), der den europäischen Behörden vorgelegt wurde, wies keine global berichteten Fälle von mangelnder Wirksamkeit auf und folglich gelangte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu dem Schluss, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomide Apotex nicht geändert hatte. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der Ansicht, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomid Apotex aufgrund der in diesem PSUR dargelegten Daten nicht geändert hatte.

Abschließend war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Ansicht, dass die Ergebnisse der zur Stützung des Antrags auf Zulassung durchgeführten zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie durch die anderen Studien, die nicht durch Cetero Research durchgeführt oder ausgewertet wurden und die alle eine hochgradige Ähnlichkeit zwischen Leflunomide Apotex und dem US-amerikanischen sowie dem kanadischen Referenzarzneimittel zeigten, bestätigt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gelangte daher zu dem Schluss, dass die in der Einrichtung von Cetero Research Houston festgestellten Mängel keinen Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomide Apotex haben.

Der CHMP nahm die Daten aus den mit dem US-amerikanischen und dem kanadischen Arzneimittel durchgeführten Bioäquivalenzstudien zur Kenntnis und stellte einige geringfügige Protokollverstöße fest. Der CHMP stimmte zu, dass die generische Formulierung qualitativ und quantitativ für die betreffenden Märkte gleich ist und dass die Arzneimittel in derselben Produktionsstätte im selben Herstellungsverfahren erzeugt werden. Es ist daher plausibel, dass Wirkstoff und sonstige Bestandteile gleicher Qualität verwendet werden, obwohl bei der Durchführung dieser Bioäquivalenzstudien unterschiedliche Quellen des Referenzarzneimittels verwendet wurden und kein Beweis vorgelegt wurde, um zu bestätigen, dass das Referenzarzneimittel in der Tat in allen Studien das gleiche war. AUC-, C<sub>max</sub>- und T<sub>max</sub>-Werte der US-amerikanischen und der kanadischen Nüchtern-Studien waren mit den Werten der ebenfalls unter Nüchternbedingungen durchgeführten europäischen Studie vergleichbar. Allerdings erklärte der CHMP, dass Bioäquivalenzstudien, die mit einem nicht in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel durchgeführt wurden, nicht als Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz akzeptiert werden können und dass jeder Nachweis einer Arzneimittelähnlichkeit zwischen EU- und Nicht-EU-Arzneimitteln lediglich als unterstützend erachtet werden kann.

Im Hinblick auf die vergleichende Prüfung der Auflösung war der CHMP der Ansicht, dass Bioäquivalenzstudien zum Nachweis der Bioäquivalenz von oralen Tabletten zulassungsrelevant sind. Gemäß der Bioäquivalenzleitlinie können Auflösungsstudien zum Vergleich des vorgeschlagenen Arzneimittels mit dem Referenzarzneimittel zur Untermauerung der Ergebnisse aus den Bioäquivalenzstudien vorgelegt werden, damit beurteilt werden kann, ob zwischen den Formulierungen eventuell weiterhin Unterschiede bestehen, die für die Wirksamkeit und Sicherheit relevant sein könnten. Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass die Schlussfolgerung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf der Grundlage der an beiden Medien durchgeführten Studien gestützt wurde, obwohl keine f<sub>2</sub>-Berechnungen vorgelegt wurden. Gemäß der neuen Bioäquivalenzleitlinie sollten solche Studien allerdings ohne den Zusatz von oberflächenaktiven

Stoffen und in Medien mit pH-Werten von 1,2, 4,5 und 6,8 sowie mit der Qualitätskontrollmethode durchgeführt werden. Der CHMP stellte fest, dass solche Auflösungsergebnisse nicht vorgelegt wurden.

Der CHMP nahm zudem die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte Sicherheitsbewertung zur Kenntnis, führte aber eine separate Prüfung der EudraVigilance-Daten durch und ermittelte 14 Fälle einer mangelnden Wirksamkeit, insbesondere im Zusammenhang mit Generika. Bei zehn dieser Fälle wurde eine mögliche Beteiligung von Leflunomide Apotex ausgeschlossen. Von den übrigen vier Fällen, die möglicherweise auf Leflunomide Apotex zurückführbar sind, betrafen zwei Fälle Arthralgien und geschwollene Gelenke, die nicht im Zusammenhang zur rheumatoiden Arthritis (RA) standen. Ein Fall war aufgrund der begleitenden Anwendung von anderen Arzneimitteln gestört und der letzte deutete auf eine begleitende Anwendung von TNF-alpha-Blockern hin. Auf der Grundlage der vorliegenden Sicherheitsdaten war der CHMP daher der Ansicht, dass kein Signal für eine mangelnde Wirksamkeit ermittelt wurde. Obwohl das Unternehmen keine anderen potenziellen Sicherheitssignale erörterte, bestätigte der CHMP, dass es auf der Grundlage der Daten aus dem letzten PSUR (Berichtszeitraum vom 28.10.2010 bis zum 27.10.2011) keine Signale für vermehrte Nebenwirkungen im Vergleich zum Referenzarzneimittel gibt.

Abschließend nahm der CHMP zur Kenntnis, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht beabsichtigte, eine neue Bioäquivalenzstudie durchzuführen, da er die vorgelegten Zusatzdaten als ausreichend erachtete, um die Validität der Studien für die EU-Anträge, an denen Cetero Research beteiligt war, zu bestätigen.

Zusammenfassend erklärte der CHMP, dass Bioäquivalenzstudien, die mit einem nicht in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel durchgeführt wurden, nicht als Beweismaterial zum Nachweis der Bioäquivalenz akzeptiert werden können und dass jeder Nachweis einer Arzneimittelähnlichkeit zwischen EU- und Nicht-EU-Arzneimitteln lediglich als unterstützend erachtet werden kann. Daher erachtete der CHMP die vorliegenden Daten für eine Stützung der Bioäquivalenz der EU-Formulierung von Leflunomide Apotex mit dem EU-Referenzarzneimittel als unzulänglich. Die vorgelegten Daten aus den Auflösungsprüfungen wurden als unvollständig erachtet, da sie mit einem oberflächenaktiven Stoff und nur in Wasser durchgeführt wurden. Sie wurden daher nur als von begrenztem Wert angesehen. Die Tatsache, dass die qualitativen Zusammensetzungen der EU- und der Nicht-EU-Leflunomide-Apotex-Präparate vollkommen identisch sind und die Arzneimittel in derselben Produktionsstätte im selben Herstellungsverfahren erzeugt werden, kann lediglich als unterstützender Beweis betrachtet werden. Der CHMP nahm zudem zur Kenntnis, dass es aufgrund mangelnder verfügbarer Proben nicht möglich war, Proben aus den klinischen Studien erneut zu analysieren, um die Validität der ursprünglichen Ergebnisse zu prüfen. Der CHMP nahm auch die PSUR-Daten zur Kenntnis, die auf keinerlei Sicherheitsbedenken hindeuteten. Allerdings reicht dies nicht aus, um die Bioäquivalenz des Arzneimittels zu bestätigen.

Abschließend war der CHMP der Ansicht, dass die zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie aufgrund der potenziellen Mängel bei der Durchführung von bioanalytischen Studien in den Einrichtungen von Cetero Research ungültig ist. Angesichts der ernsthaften Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie B050309, die zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Leflunomide Apotex und seinem EU-Referenzarzneimittel konnte der CHMP keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz von Leflunomide Apotex ziehen. Der CHMP war der Meinung, dass die früheren Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz durch eine Wiederholung der Bioäquivalenzstudie bestätigt werden müssen.

## **Übergreifende Schlussfolgerung und Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Nach Prüfung der verfügbaren Daten hatte der CHMP infolge der Feststellungen bei der Inspektion der Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) weiterhin ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie, die zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde. Daher und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Leflunomide Apotex und seinem EU-Referenzarzneimittel kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomide Apotex nicht als günstig erachtet werden.

Der CHMP empfahl deshalb die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bis angemessene Bioäquivalenzdaten zur Verfügung gestellt werden.

## **Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe

1. Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Leflunomide Apotex und zugehörige Bezeichnungen.
2. Der Ausschuss war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten angesichts der Bedenken, die durch die Feststellungen bei der Inspektion in den Einrichtungen von Cetero Research im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Daten erhoben wurden, Anlass für ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz von Leflunomide Apotex und zugehörigen Bezeichnungen mit dem EU-Referenzarzneimittel gaben.
3. Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht angemessen waren, um die ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der bioäquivalenz von Leflunomide Apotex und zugehörigen Bezeichnungen mit dem EU-Referenzarzneimittel auszuräumen.
4. Der Ausschuss vertritt die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomide Apotex und zugehörige Bezeichnungen in Anbetracht der ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz nicht bestätigt werden kann –

empfohl der Ausschuss daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Leflunomide Apotex und zugehörige Bezeichnungen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG, da

- a. das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig erachtet werden kann und
- b. die Angaben, welche den Antrag gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG stützen, nicht als korrekt erachtet werden können.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang III des Gutachtens des CHMP angeführt.