

Приложение II

Научни заключения и основания за спиране на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на Leflunomide Apotex (вж. Приложение I)

Агенцията по храните и лекарствата (FDA) на САЩ уведомява Европейската агенция по лекарствата, че след инспекция са повдигнати въпроси относно провеждането на биоаналитични проучвания, извършени в съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), през периода април 2005 г. – юни 2010 г. Инспекцията е установила сериозни случаи на неправомерни действия и нарушения на федералните разпоредби, включително фалшифициране на документи и манипулиране на проби. Други обекти на Cetero Research не са засегнати. Счита се, че в Европейския съюз това би могло да повлияе на разрешенията за употреба на голям брой лекарствени продукти. ЕМА, CMD(h) и CHMP започват процедура за идентифициране и оценка на досиетата на всички лекарствени продукти, които включват проучвания, извършени в горепосоченото съоръжение за определения период от време. На 1 август 2012 г. Обединеното кралство започва сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за посочените продукти, които са разрешени за употреба на национално равнище. От CHMP е поискано да прецени дали пропуските в провеждането на биоаналитични проучвания, извършвани в съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), имат въздействие върху съотношението полза/риск за засегнатите лекарствени продукти и да даде становище относно това дали разрешенията за употреба на разрешени лекарствени продукти, за които през определения период от време са извършени проучвания или са анализирани проби от Cetero Research, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени.

Leflunomide Apotex съдържа лефлуномид (*leflunomide*), инхибитор на пиримидиновия синтез, принадлежащ към БМАРЛ (болест-модифициращи антиревматични лекарства) клас лекарства, които са химично и фармакологично много разнородни. Използва се при лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна форма на ревматоиден артрит и псориаатичен артрит. Единственото основно проучване за биоеквивалентност B050309, проведено в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба, е сравнително, паралелно проучване с три рамена за сравняване на относителната бионаличност на Leflunomide Apotex 20 mg таблетки с тази на референтния продукт в ЕС Arava 20 mg таблетки при здрави възрастни доброволци за приложение на гладно. Клиничната фаза на проучването е проведена през януари и февруари 2006 г. в Gateway Medical Research Inc. в Сейнт Чарлз (САЩ), същевременно аналитичната фаза е проведена в BA Research International LP в Хюстън (САЩ), а статистическата фаза – в BA Research International LP в Остин (САЩ) през февруари и март 2006 г. И трите съоръжения стават част от Cetero Research. Leflunomide Apotex се предлага под формата на таблетки от 10 mg и 20 mg.

В отговор на списъка с въпроси на CHMP притежателят на разрешението за употреба представя преглед на съотношението полза/риск за Leflunomide Apotex. Резултатите от основното проучване за биоеквивалентност показват, че доверителните интервали от 90% са в границите от 80% до 125% за AUC₀₋₇₂ и C_{max} и поради това се счита, че фармакокинетичните данни доказват биоеквивалентност на Leflunomide Apotex 20 mg таблетки с референтния продукт 20 mg таблетки при приложение на гладно. ПРУ заявява, че няма възможност за повторно анализиране на данните, тъй като вече не са налични плазмени проби. Като допълнително доказателство за биоеквивалентността на Leflunomide Apotex с референтния продукт ПРУ представя преглед на качествения и количествения състав на таблетки от 10 и 20 mg, предназначени за пазара в САЩ, Канада и Европа, като ги счита за идентични. Освен това всички продукти на Leflunomide Apotex за тези пазари са произведени в един и същи производствен обект, Apotex Inc., Торонто (Канада), по един и същи производствен процес. ПРУ предоставя също подробности за 4 проучвания за биоеквивалентност, проведени в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба в Съединените щати и Канада, сравнявайки Leflunomide Apotex с техния референтен продукт при прием на гладно и след хранене. Проучванията са имали кръстосан дизайн с 2-седмично елиминиране на лекарството между периодите на проучването. Във всичките четири проучвания доверителните интервали от 90% за AUC₀₋₇₂ и C_{max} са в границите от 80% до

125%. ПРУ счита, че фармакокинетичните данни показват, че предлаганият на пазара в ЕС Leflunomide Apotex е биоеквивалентен на референтните продукти в САЩ и Канада при прием на гладно и след хранене. Проучванията с продуктите, които се предлагат на пазара в САЩ и Канада, са извършени от Apotex Research Inc., Торонто, Канада. Тъй като резултатите от проучването за биоеквивалентност за предлагания на пазара в Европа продукт са в съответствие с резултатите за продуктите в САЩ и Канада, по-специално по отношение на резултатите за плазменото ниво, ПРУ разглежда данните за биоеквивалентността на продуктите в САЩ и Канада, в подкрепа на данните от спорно проучване за биоеквивалентността на продукта, предлаган на пазара в ЕС. Накрая ПРУ предоставя сравнителни профили на разтваряне между Leflunomide Apotex 10 и 20 mg таблетки и референтния продукт 10 и 20 mg таблетки от различни пазари, които подкрепят становището на ПРУ, че профилите на разтваряне на Leflunomide Apotex и референтният продукт са сходни.

По отношение на профила на безопасност на Leflunomide Apotex ПРУ извършва изследване за липса на ефект/неефективност на лекарството при всички доклади за отделни случаи, свързани с лефлуномид, в глобалната база данни на ПРУ за проследяване на лекарствената безопасност от датата на първо разрешаване на Leflunomide Apotex (8 септември 2004 г.) до 8 август 2012 г. Посочени са 102 доклада за отделни случаи, свързани с лефлуномид, 10 от които биха могли да бъдат определени като доклади за случаи на липса на ефект/неефективно лекарство, като всичките са свързани с Leflunomide Apotex. Пет от докладите са от Канада и 5 от САЩ, като липсват доклади от Европа. В един от докладите за отделни случаи се съобщава за липса на ефикасност, когато продуктът е използван за лупус смесена съединителнотъканна болест, което не е одобрено показание. За шест от докладите ПРУ е провел изследвания за осигуряване на качеството и не са установени проблеми с Leflunomide Apotex. Тъй като в представения на европейските органи годишен ПДБ (точка на блокиране на данните от 27 октомври 2011 г.) не са установени случаи на липса на ефикасност, докладвани в световен мащаб, ПРУ заключава, че няма промяна на съотношението полза/риск за Leflunomide Apotex. ПРУ счита, че описаните в този ПДБ данни не водят до промяна на съотношението полза/риск за Leflunomide Apotex.

В заключение ПРУ счита, че резултатите от основното проучване за биоеквивалентност в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба са потвърдени от други проучвания, които не са провеждани или анализирани от Cetero Research, като всичките показват висока степен на сходство между Leflunomide Apotex и референтния продукт в САЩ и Канада. ПРУ заключава, че пропуските, установени в съоръжението на Cetero Research в Хюсън, не оказват влияние върху съотношението полза/риск за Leflunomide Apotex.

СНМР обръща внимание на данните от проучванията за биоеквивалентност, проведени с предлагания в САЩ и Канада продукт и установява някои незначителни нарушения на протоколите. СНМР се съгласява, че генеричната лекарствена форма е качествено и количествено подобна за горепосочените пазари и че продуктите са произведени в същия производствен обект чрез същия производствен процес. Поради това е приемливо да се използва същото качество на активното вещество и на помощните вещества, въпреки че тези проучвания за биоеквивалентност се провеждат, като се използват различни източници на референтния продукт и не са представени доказателства в потвърждение на това дали референтният продукт действително е един и същи във всички проучвания. Проведени в САЩ и Канада проучвания за AUC, C_{max} и T_{max} на гладно са сравними със стойностите, получени в европейското проучване, което също е извършено на гладно. Въпреки това СНМР заявява, че проучвания за биоеквивалентност, проведени с референтни продукти, които не са от ЕС, не могат да бъдат приети като доказателство за биоеквивалентност и че всяко доказателство за сходството между продуктите от ЕС и тези, които не са от ЕС, може да се разглежда единствено като поддържащо.

По отношение на сравнителното изпитване на разтворимостта СНМР счита, че проучванията за биоеквивалентност са от изключителна важност, за да се докаже биоеквивалентност за

перорални таблетки. Според насоката за биоеквивалентност проучвания за разтворимост за сравняване на предлагания продукт с референтния продукт могат да бъдат представени в подкрепа на резултатите от проучванията за биоеквивалентност, за да се прецени дали е възможно все още да има различия между лекарствените форми, които биха могли да бъдат от значение за ефикасността и безопасността. CHMP отбелязва, че въпреки че не са представени f2 изчисления, заключението на ПРУ е подкрепено въз основа на проучвания в двете среди. Съгласно новата насока за биоеквивалентност обаче подобни проучвания трябва да се извършват без добавянето на повърхностноактивни вещества и при рН 1,2, 4,5, 6,8 на средите, както и с метода за контрол на качеството. CHMP отбелязва, че не са представени подобни резултати за разтваряне.

CHMP отбелязва също оценката на безопасността, извършена от ПРУ, но като отделно изследване на EudraVigilance, при което се установяват 14 случая на липса на ефикасност специално за генеричните продукти. За десет от тези случаи е изключено вероятното участие на Leflunomide Apotex. От останалите четири случая, потенциално свързани с Leflunomide Apotex, два включват артралгия и подути стави, които не са свързани с ревматоиден артрит (РА), докато един е повлиян от едновременната употреба на други лекарства, а последният предполага едновременна употреба на TNF-алфа инхибитори. Въз основа на наличните данни за безопасност CHMP счита, че не е установен сигнал за липсата на ефикасност. Въпреки че фирмата не обсъжда други вероятни сигнали за безопасност, CHMP признава, че въз основа на данните в последния ПДБ (отчетен период от 28.10.2010 г. до 27.10.2011 г.) няма сигнали за увеличаване на нежеланите събития при сравнение с референтния продукт.

Накрая CHMP отбелязва, че ПРУ не планира да извърши ново проучване за биоеквивалентност, тъй като счита, че представените допълнителни данни са достатъчни, за да се потвърди валидността на проучванията за приложения в ЕС, в които е участвал Cetero Research.

CHMP заявява, че проучвания за биоеквивалентност, проведени с референтните продукти, които не се предлагат на пазара в ЕС, не могат да бъдат приети като доказателство за биоеквивалентност и че всяко доказателство за сходство между продуктите от ЕС и тези, които не са от ЕС, може да се разглежда единствено като поддържащо. Поради това CHMP не счита наличните данни за достатъчни, за да подкрепят биоеквивалентността на лекарствената форма на Leflunomide Apotex в ЕС спрямо тази на референтния продукт в ЕС. Данните, предоставени от изследване на разтварянето, не се считат за пълни, тъй като то е извършено с ПАВ и само във вода, и поради това се счита, че притежават само ограничена стойност. Фактът, че качествените съставки на продуктите на Leflunomide Apotex, предлагани на пазара във и извън ЕС, са напълно идентични и че фактът, че продуктите са произведени в същото производствено съоръжение чрез един и същи производствен процес може да се разглежда единствено като подкрепящо доказателство. CHMP отбелязва също, че поради липсата на налични проби не е възможно повторно анализиране на пробите от клиничното проучване с цел да се провери валидността на първоначалните констатации. CHMP обръща внимание и на данните от ПДБ, които не са показали каквито и да било опасения за безопасността, но това не е достатъчно, за да се потвърди биоеквивалентността на продукта.

В заключение CHMP счита, че възможните пропуски в провеждането на биоаналитични проучвания в съоръженията на Cetero Research правят невалидно основното проучване за биоеквивалентност. Следователно, като се имат предвид сериозните съмнения относно надеждността и точността на данните от критичното основно проучване за биоеквивалентност B050309, представени в подкрепа на разрешението за употреба, и при липсата на надеждно проучване за биоеквивалентност, разработено специално, за да се установи биоеквивалентността на Leflunomide Apotex спрямо референтния продукт в ЕС, CHMP не може да направи заключение относно биоеквивалентността на Leflunomide Apotex. CHMP счита, че предишните заключения относно биоеквивалентността трябва да бъдат потвърдени чрез повтаряне на проучванията за биоеквивалентност.

Цялостно заключение и съотношение полза/риск

След като извършва оценка на наличните данни, CHMP запазва сериозни съмнения, дължащи се на констатациите от инспекцията на съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), по отношение на надеждността и достоверността на данните от критичното основно проучване за биоеквивалентност, представено в подкрепа на разрешението за употреба. Поради това и при липсата на надеждно проучване за биоеквивалентност, разработено специално, за да се установи биоеквивалентността на Leflunomide Apotex спрямо референтния му продукт в ЕС, съотношението полза/риск за Leflunomide Apotex не може да се счита за благоприятно.

Поради това CHMP препоръчва спиране на разрешенията за употреба до предоставянето на адекватни данни за биоеквивалентност.

Основания за спиране на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за Leflunomide Apotex и свързани с него имена.
- Комитетът счита, че наличните данни повдигат сериозни съмнения по отношение на доказателствата за биоеквивалентността на Leflunomide Apotex и свързани с него имена с референтния продукт в ЕС, с оглед на опасения относно надеждността на данните поради констатациите от инспекцията на съоръженията на Cetero Research.
- Комитетът счита, че отговорите на притежателя на разрешението за употреба не са достатъчни, за да опровергаят сериозните съмнения по отношение на доказателствата за биоеквивалентността на Leflunomide Apotex и свързани с него имена с референтния продукт в ЕС.
- Комитетът счита, че предвид сериозните съмнения по отношение на доказателствата за биоеквивалентност, съотношението полза/риск за Leflunomide Apotex и свързани с него имена не може да бъде потвърдено.

Поради това Комитетът препоръчва спиране на разрешенията за употреба на Leflunomide Apotex и свързани с него имена съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, като

а) съотношението полза/риск не може да се счита за благоприятно и

б) данните в подкрепа на заявлението, както е предвидено в член 10 от Директива 2001/83/ЕО, не могат да се считат за коректни.

Условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба са посочени в Приложение III на становището на CHMP.