

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása**

## Tudományos következtetések

**A Leflunomide Apotex tudományos értékelésének általános összefoglalása** (lásd az I. mellékletet)

Az US Food and Drug Administration (az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatósága) arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy egy inspekción követően aggályok merültek fel a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben a 2005. április és 2010. június közötti időszakban végzett bioanalitikai vizsgálatok lefolytatását illetően. Az inspekción jelentős kötelességszegési és a szövetségi törvényi szabályozások megsértésével járó eseteket azonosított, beleértve okmányok hamisítását és minták manipulációját is. A Cetero Research egyéb helyei nem voltak érintettek ebben az ügyben. Az Európai Unióban megállapították, hogy ez kihatással lehet több gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyére. Az EMA, a CMD(h) és a CHMP eljárást kezdeményezett az összes olyan gyógyszerkészítmény dokumentációjának azonosítására és vizsgálatára, amelyek magukban foglalják a fent említett létesítményben és az azonosított időszak alatt végzett vizsgálatokat. 2012. augusztus 1-én az Egyesült Királyság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztési eljárást indított az azonosított nemzeti szinten engedélyezett termékek ügyében. A CHMP-t felkérték annak értékelésére, hogy a Cetero Research houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) létesítményeiben végzett bioanalitikai vizsgálatokban talált hiányosságok hatással vannak-e az érintett gyógyszerkészítmények előny-kockázat profiljára. Továbbá, a CHMP véleményét kérték azzal kapcsolatban, hogy az engedélyezett gyógyszerkészítmények (melyeknek vizsgálatát vagy a minták analízisét a Cetero Research végezte az azonosított időszakban) forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A Leflunomide Apotex leflunomidot, a DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, vagyis betegségmódosító reumaellenes szer) elnevezésű gyógyszercsoport kémiai és farmakológiai nagymértékben heterogén osztályába tartozó pirimidin szintézis gátlót tartalmaz. Az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő felnőttek kezelésére használatos. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet alátámasztó egyetlen (B050309 számú) pivotális bioekvivalencia vizsgálat egy összehasonlító, párhuzamos csoportos, háromkarú vizsgálat volt, amely a Leflunomide Apotex 20 mg tabletták és az EU referenciakészítmény, az Arava 20 mg tabletták relatív biohasznosulását hasonlította össze egészséges felnőtt önkénteseknél éhomi körülmények között. A vizsgálat klinikai fázisát 2006 januárjában és februárjában végezte a Gateway Medical Research Inc. St. Charlesban (Egyesült Államok), míg az analitikai fázist a houstoni (Egyesült Államok) BA Research International LP vállalat, a statisztikai fázist pedig az austini (Egyesült Államok) BA Research International LP hajtotta végre 2006 februárjában és márciusában. Mindhárom létesítmény a Cetero Research részévé vált. A Leflunomide Apotex 10 mg-os és 20 mg-os tabletták formájában kapható.

A CHMP listáján szereplő kérdésekre adott válaszul a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a Leflunomide Apotex előny-kockázat profiljának felülvizsgálatát. A pivotális bioekvivalencia vizsgálat azt mutatta, hogy a 90%-os konfidenciaintervallumok a 80–125% határértékek közé estek az AUC<sub>0-72</sub> és a C<sub>max</sub> esetében, és ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint a farmakokinetikai adatok a Leflunomide Apotex 20 mg tabletták és a referenciakészítmény 20 mg tabletták bioekvivalenciáját bizonyítják éhomi körülmények között. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a plazmaminták már nem elérhetők, és emiatt nincs lehetőség az adatok újraelemzésére. A Leflunomide Apotex és a referenciakészítmény bioekvivalenciájának további bizonyítékeként a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta az egyesült államokbeli, kanadai és európai piacra szánt 10 és 20 mg-os tabletták minőségi és mennyiségi összetételének áttekintését, melyeket azonosnak tekintenek. Továbbá, a fenti piacokra szánt összes Leflunomide Apotex készítményt ugyanaz a gyártási hely, a torontói (Kanada) Apotex Inc. gyártja azonos gyártási folyamat segítségével. A forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbá benyújtotta az egyesült államokbeli és kanadai forgalomba hozatali engedély iránti kérelmeket alátámasztó 4 bioekvivalencia vizsgálat részleteit, amelyek a Leflunomide Apotex-et a

saját referenciakészítményükkel hasonlították össze éhomi körülmények között és étkezés utáni alkalmazásban. A vizsgálatok keresztezett elrendezésűek voltak, és a vizsgálati időszakok között 2 hetes kimosási időszakot iktattak be. Az AUC<sub>0-72</sub> és a C<sub>max</sub> 90%-os konfidenciaintervallumai mind a 4 vizsgálatban a 80%-os és 125%-os határértékek közé estek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ennél fogva úgy vélte, hogy a farmakokinetikai adatok bizonyítják az EU-beli Leflunomide Apotex és az egyesült államokbeli, illetve kanadai referenciakészítmények bioekvivalenciáját éhomi körülmények között és étkezés utáni alkalmazásban. Az egyesült államokbeli és kanadai készítmények vizsgálatát a torontói (Kanada) Apotex Research Inc. hajtotta végre. Mivel az európai készítmény bioekvivalencia vizsgálatának eredményei összhangban voltak az egyesült államokbeli és kanadai készítmények eredményeivel, különös tekintettel a vérplazma szintekre vonatkozó eredményekre, a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy az egyesült államokbeli és kanadai bioekvivalencia adatok alátámasztják a megkérdőjelezett EU-beli bioekvivalencia vizsgálatot.

Végül, a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a különböző piacokon elérhető Leflunomide Apotex 10 és 20 mg tabletták és a referenciakészítmény 10 és 20 mg tablettáinak összehasonlító oldódási profilját, amely alátámasztja a forgalomba hozatali engedély jogosultjának véleményét, miszerint a Leflunomide Apotex és a referenciakészítmény oldódási profilja hasonló.

A Leflunomide Apotex biztonságossági profilját illetően a forgalomba hozatali engedély jogosultja a leflunomid összes esetjelentésére kiterjedő keresést végzett a saját globális farmakovigilancia adatbázisában a gyógyszer hatástalanságára vonatkozóan a Leflunomide Apotex első engedélyezésének dátuma (2004. szeptember 8.) és 2012. augusztus 8. között. 102 esetjelentést azonosítottak a leflunomiddal összefüggésben, ezek közül 10 esetet azonosítottak gyógyszer-hatástalansági esetjelentésként, és valamennyi a Leflunomide Apotex-hez kapcsolódott. 5 jelentés Kanadából, 5 pedig az Egyesült Államokból származott, Európából nem érkezett jelentés. Egy esetjelentés a hatásosság hiányáról számolt be. Ebben az esetben a készítményt nem jóváhagyott javallatban, lupusz/kevert kötőszöveti betegség kezelésére alkalmazták. Hat jelentés esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja minőségbiztosítási vizsgálatokat végzett, és nem azonosított problémákat a Leflunomide Apotex-szel kapcsolatban. Az európai hatóságoknak benyújtott éves PSUR (az adatok lezárásának időpontja: 2011. október 27.) nem azonosított egyetlen gyógyszer-hatástalansági esetet sem a globálisan jelentettek között, és ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vont le, hogy nem volt változás a Leflunomide Apotex előny-kockázat profiljában. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy a PSUR-ban leírt adatok nem változtatják meg a Leflunomide Apotex előny-kockázat profilját.

Összefoglalva, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának véleménye szerint a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet alátámasztó pivotális bioekvivalencia vizsgálat eredményeit igazolják a nem a Cetero Research által végrehajtott vagy analizált egyéb vizsgálatok is. Ezek a vizsgálatok egytől egyig nagyfokú hasonlóságot mutattak ki a Leflunomide Apotex és az egyesült államokbeli, illetve kanadai referenciakészítmények között. Ennél fogva a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vont le, hogy a Cetero Research houstoni létesítményében azonosított hiányosságok nincsenek hatással a Leflunomide Apotex előny-kockázat profiljára.

A CHMP figyelembe vette az egyesült államokbeli és kanadai készítménnyel végrehajtott bioekvivalencia vizsgálatok eredményeit, és a vizsgálati protokoll kisebb megsértéseit azonosította. A CHMP egyetértett azzal, hogy az említett piacokra szánt generikus készítmények minőségi és mennyiségi összetétele megegyezik, és hogy a készítményeket ugyanazon a gyártóhelyen és azonos gyártási folyamat segítségével állítják elő. Ezért valószínű, hogy ugyanolyan minőségű hatóanyagot és segédanyagokat használnak, bár a bioekvivalencia vizsgálatokat eltérő forrásból származó referenciakészítménnyel végezték, és nem nyújtottak be bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a referenciakészítmény valóban azonos valamennyi vizsgálatban. Az egyesült államokbeli és kanadai éhomi vizsgálatok AUC, C<sub>max</sub> és T<sub>max</sub> értékei hasonlóak az ugyancsak éhomi állapotban végzett európai vizsgálatban mért értékekhez. A CHMP azonban kijelentette, hogy nem európai

uniós referenciakészítménnyel végzett bioekvivalencia vizsgálatok nem fogadhatók el a bioekvivalencia bizonyítékeként, és hogy az EU-beli és az EU-n kívül használt készítmények közötti bármely hasonlóság csupán kiegészítő jellegűnek tekinthető.

Az összehasonlító oldódási tesztelésre vonatkozóan a CHMP véleménye szerint a bioekvivalencia vizsgálatok pivotálisak a szájon át szedhető tabletták bioekvivalenciájának igazolása szempontjából. A bioekvivalenciára vonatkozó irányelv szerint a javasolt és a referenciakészítmény összehasonlító oldódási vizsgálatait a bioekvivalencia vizsgálatok alátámasztására nyújthatók be annak értékelésére, hogy vannak-e még a készítmények között olyan eltérések, amelyek relevánsak lehetnek a hatásosság és a biztonságosság szempontjából. A CHMP megjegyezte, hogy f2 számításokat ugyan nem nyújtottak be, de a forgalomba hozatali engedély jogosultjának következtetését alátámasztják a két közegben végzett vizsgálatok. A bioekvivalenciára vonatkozó új irányelv szerint azonban ezeket a vizsgálatokat felületaktív anyagok hozzáadása nélkül, 1,2, 4,5 és 6,8 pH-értékű közegekben, és minőségellenőrző módszer alkalmazásával kell végrehajtani. A CHMP megjegyezte, hogy a fent leírt módon nyert oldódási adatokat nem nyújtottak be.

A CHMP észrevételezte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett biztonságossági értékelést, de külön keresést hajtott végre az EudraVigilance adatbázis segítségével, és 14 gyógyszer-hatástalansági esetet azonosított a generikus készítmények esetében. Ezek közül tíz esetben kizárták az Leflunomide Apotex esetleges szerepét. A potenciálisan a Leflunomide Apotex-nek betudható négy másik eset közül kettőnél rheumatoid arthritistől (RA) független ízületi fájdalmakat és duzzadt ízületeket találtak, egy esetben az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek zavaró tényezők voltak, míg a legutolsó eset arra utalt, hogy egyidejűleg TNF-alfa gátlókat használtak. Az elérhető biztonságossági adatok alapján a CHMP ezért arra a véleményre jutott, hogy nem azonosítottak gyógyszer-hatástalanság jelzést. Bár a vállalat nem vitatta meg az egyéb potenciális biztonsági jelzéseket, a CHMP elismerte, hogy a legutóbbi PSUR (jelentési időszak: 2010.10.28. és 2011.10.27. között) adatai alapján a referenciakészítményhez viszonyítva nincs jele a nemkívánatos események megnövekedett számának.

Végül, a CHMP megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tervezi új bioekvivalencia vizsgálat végrehajtását, mivel véleménye szerint a benyújtott további adatok kellőképpen megerősítik a Cetero Research részvételével végzett EU-beli alkalmazások vizsgálatainak érvényességét.

Összességében a CHMP kijelentette, hogy nem európai uniós referenciakészítménnyel végzett bioekvivalencia vizsgálatok nem fogadhatók el a bioekvivalencia bizonyítékeként, és hogy az EU-beli és az EU-n kívül használt készítmények közötti bármely hasonlóság csupán kiegészítő jellegűnek tekinthető. Ennél fogva a CHMP véleménye szerint az elérhető adatok nem elégségesek az EU-ban használt Leflunomide Apotex készítmény és az EU-beli referenciakészítmény bioekvivalenciájának alátámasztására. Az oldódási tesztelés benyújtott adatait nem tekintették teljesnek, mivel a teszteket felületaktív anyag hozzáadásával, és vízben hajtották végre, és ennél fogva az adatok korlátozott értékűnek tekinthetők. Az a tény, hogy az EU-ban és az EU-n kívül alkalmazott Leflunomide Apotex készítmények minősége teljes mértékben egyező, és hogy a készítményeket ugyanazon a gyártóhelyen és azonos gyártási folyamat segítségével állítják elő, csak kiegészítő bizonyítékként vehető figyelembe. A CHMP azt is megjegyezte, hogy elérhető minták hiányában nem lehetett újraanalizálni a klinikai vizsgálat mintáit az eredeti eredmények érvényességének ellenőrzésére. A CHMP figyelembe vette még a PSUR adatokat, melyek nem utaltak biztonságossági aggályokra; ez azonban nem elégséges a készítmény bioekvivalenciájának megerősítéséhez.

Összefoglalva, a CHMP úgy vélte, hogy a Cetero Research létesítményei által végzett bioanalitikai vizsgálatok végrehajtásában mutatkozó hiányosságok érvénytelenítik a pivotális bioekvivalencia vizsgálatot. Ennél fogva, tekintettel a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott B050309 számú kritikus pivotális bioekvivalencia vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét érintő komoly kételyekre, illetve specifikusan a Leflunomide Apotex és a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható

bioekvivalencia vizsgálat hiányában a CHMP nem tudott döntést hozni a Leflunomide Apotex bioekvivalenciájára vonatkozóan. A CHMP véleménye szerint meg kell ismételni a bioekvivalencia vizsgálatot a bioekvivalenciára vonatkozó korábbi következtetések megerősítéséhez.

### **Általános következtetések és előny-kockázat profil**

A rendelkezésre álló adatok értékelését követően a CHMP-nek továbbra is komoly kételyei vannak a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott kritikus pivotális bioekvivalencia vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét illetően a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben végrehajtott inspekció eredményei miatt. Ennél fogva, valamint specifikusan a Leflunomide Apotex és a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia vizsgálat hiányában, a Leflunomide Apotex előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek.

A CHMP ezért a megfelelő bioekvivalencia adatok benyújtásáig a készítmény forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

### **A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása**

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a Leflunomide Apotex és kapcsolódó nevek tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztést.
- A bizottság figyelembe vette, hogy a Cetero Research létesítményeiben végrehajtott inspekció eredményei következtében a rendelkezésre álló adatok a megbízhatóságukra vonatkozó aggályok miatt komoly kételyeket támasztanak a Leflunomide Apotex és kapcsolódó nevek, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciáját illetően.
- A bizottság úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által adott válaszok nem megfelelőek a Leflunomide Apotex és kapcsolódó nevek, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciájára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyek elosztatásához.
- A bizottság véleménye szerint a bioekvivalenciára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyeket figyelembe véve nem erősíthető meg a Leflunomide Apotex és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja.

Következésképpen a bizottság a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a Leflunomide Apotex és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta; mivel

- a. az előny-kockázat profil nem tekinthető kedvezőnek, és
- b. a kérelmet támogató adatok a 2001/83/EK irányelv 10. cikke értelmében nem tekinthetők megfelelőnek

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének feloldására vonatkozó feltételeket a CHMP vélemény III. melléklete írja le.