

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Leflunomide Apotex (ara Anness I)

Il-US Food and Drug Administration infurmat lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini li wara spezzjoni, tqajjem tħassib dwar tliet ta' studji bijoanalitiċi li saru mill-faċilitajiet ta' Cetero Research fi Houston (Texas, USA) matul il-perjodu minn April 2005 sa Ġunju 2010. L-ispezzjoni identifikat eżempji sinifikanti ta' mgħiba ħażina u ksur tar-regolamenti federali, inkluż il-falsifikazzjoni ta' dokumenti u l-manipulazzjoni ta' kampjuni. Siti oħra ta' Cetero Research ma kinux affettwati. FI-Unjoni Ewropea, kien ikkunsidrat li dan seta' potenzjalment jaffettwa l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' għadd ta' prodotti mediċinali. L-EMA, is-CMD (h) u s-CHMP bdew proċess biex jidentifikaw u jevalwaw id-dossiers kollha tal-prodott mediċinali li jinkludu studji li kienu saru fil-faċilità msemmija hawn fuq matul il-perjodu ta' żmien identifikat. FI-1 ta' Awwissu 2012, ir-Renju Unit ta' bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti identifikati awtorizzati fuq livell nazzjonali. Is-CHMP intalab jevalwa jekk in-nuqqasijiet fit-tliet ta' studji bijoanalitiċi li saru mill-faċilitajiet ta' Cetero Research fi Houston (Texas, USA) kellhomx impatt fuq il-benefiċċju/riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati u biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali awtorizzati li għalihom kienu saru studji jew ġew analizzati kampjuni minn Cetero Research, matul il-perjodu ta' żmien identifikat, għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospizi jew irtirati.

Leflunomide Apotex fi h leflunomide, inibitur tas-sintezi ta' pyrimidine li jagħmel parti mill-klasi ta' mediċini DMARD (mediċini antirewmatiki li jimmodifikaw il-marda), li kimikament u farmakologikament huma eteroġeni ħafna. Jintuża fil-kura ta' adulti b'artrite rewmatika attiva minn moderata sa severa u b'artrite psorjatika. L-istudju pivotali uniku ta' bijoekwivalenza B050309 li kien sar biex jappoġġja l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kien studju komparattiv, parallel, bi tliet ferġat biex iqabbel il-bijodisponibilità relattiva ta' Leflunomide Apotex pilloli ta' 20 mg ma' dik tal-prodott ta' referenza tal-UE Arava pilloli ta' 20 mg f'voluntiera adulti b'saħħithom, taħt kundizzjonijiet ta' sawm. Il-fażi klinika tal-istudju kienet saret f'Jannar u fi Frar 2006 f'Gateway Medical Research Inc. f'St Charles (USA) filwaqt li l-fażi analitika kienet saret f'BA Research International LP fi Houston (USA) u l-fażi statistika kienet saret f'BA Research International LP f'Austin (USA) fi Frar u f'Marzu 2006. It-tliet faċilitajiet kollha kienu saru parti minn Cetero Research. Leflunomide Apotex jiġi bħala pilloli ta' 10 mg u ta' 20 mg.

Bi twegiba għal-lista ta' mistoqsijiet tas-CHMP, l-MAH issottometta reviżjoni tal-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Leflunomide Apotex. Ir-riżultati tal-istudju pivotali ta' bijoekwivalenza wrew li l-intervalli ta' fiduċja ta' 90% kienu fil-limiti ta' 80% sa 125% għall-AUC<sub>0-72</sub> u s-C<sub>max</sub> u d-dejta farmakokinetika kienet għalhekk meqjusa li turi li Leflunomide Apotex pilloli ta' 20 mg u l-pilloli ta' 20 mg tal-prodott ta' referenza kienu bijoekwivalenti taħt kundizzjonijiet ta' sawm. L-MAH iddikjara li l-kampjuni tal-plażma ma kinux għadhom disponibbli u li għalhekk ma kienx hemm il-possibbiltà li d-dejta terġa' tiġi analizzata. Bħala evidenza ulterjuri tal-bioekwivalenza ta' Leflunomide Apotex mal-prodott ta' referenza, l-MAH ipprova ħarsa ġenerali tal-kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva tal-pilloli tiegħu ta' 10 mg u ta' 20 mg maħsuba għas-suq Amerikan, Kanadiż u Ewropew, u kkunsidrahom li kienu identiċi. Barra minn hekk, il-prodotti kollha ta' Leflunomide Apotex għal dawn is-swieq jiġu mmanifatturati fl-istess sit ta' manifattura, Apotex Inc, Toronto (il-Kanada), skont l-istess proċess ta' manifattura. L-MAH ipprova wkoll dettalji ta' 4 studji ta' bijoekwivalenza, li saru biex jappoġġjaw l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Uniti u fil-Kanada, li qabblu lil Leflunomide Apotex mal-prodott ta' referenza tagħhom, taħt kundizzjonijiet ta' sawm u mhux ta' sawm. L-istudji kellhom disinn *cross-over* b'ġimagħtejn mingħajr kura (*wash-out*) bejn il-perjodi tal-istudju. FI-4 studji kollha, l-intervalli ta' fiduċja ta' 90% għall-AUC<sub>0-72</sub> u s-C<sub>max</sub> kienu fil-limiti ta' 80% sa 125%. L-MAH għalhekk ikkunsidra li d-dejta farmakokinetika turi li Leflunomide Apotex tal-UE huwa bijoekwivalenti kemm għall-prodotti ta' referenza Kanadiżi kif ukoll Amerikani taħt kundizzjonijiet ta' sawm u mhux ta' sawm. L-istudji bil-prodotti Amerikani u Kanadiżi kienu saru minn Apotex Research Inc., f'Toronto, il-Kanada. Peress li r-riżultati mill-istudju ta' bijoekwivalenza għall-prodott Ewropew huma konformi mar-riżultati għall-prodotti Amerikani u Kanadiżi, b'mod partikolari fir-rigward tar-riżultati tal-plażma tad-demem, l-MAH ikkunsidra li d-dejta Kanadiża u Amerikana ta' bijoekwivalenza tappoġġja d-dejta mill-istudju ta' bijoekwivalenza tal-UE taħt investigazzjoni.

FI-aħħar nett, l-MAH ipprova profili komparattivi ta' dissoluzzjoni bejn Leflunomide Apotex pilloli ta' 10 u 20 mg, il-pilloli ta' 10 u 20 mg tal-prodott ta' referenza minn diversi swieq, li jappoġġjaw il-fehma tal-MAH li l-profil ta' dissoluzzjoni ta' Leflunomide Apotex u tal-prodott ta' referenza huma simili.

Fir-rigward tal-profil tas-sigurtà ta' Leflunomide Apotex, l-MAH għamel tfittxija għal nuqqas ta' effett / nuqqas ta' effikaċja tal-mediċina fir-rapporti kollha dwar il-każ għal leflunomide fil-baži tad-data globali ta' farmakoviġilanza tal-MAH, mid-data tal-ewwel awtorizzazzjoni ta' Leflunomide Apotex (08 ta' Settembru 2004) sat-08 ta' Awwissu 2012. Ġew identifikati 102 rapporti dwar il-każ relatati ma'

leflunomide, li minnhom 10 jistgħu jiġu identifikati bħala rapporti dwar il-każ b'nuqqas ta' effett / medicina ineffikaċi, kollha relatati ma' Leflunomide Apotex. 5 kienu mill-Kanada u 5 mill-Istati Uniti, u ma kien hemm l-ebda rapport ġej mill-Ewropa. Rapport wieħed dwar il-każ irrapporta nuqqas ta' effikaċja, fejn il-prodott intuża għall-mard imħallat tat-tessut konnettiv tal-lupus, li mhuwiex indikazzjoni approvata. L-MAH wettaq investigazzjonijiet dwar l-assigurazzjoni tal-kwalità fuq sitta mir-rapporti u ma giet identifikata l-ebda problema bi Leflunomide Apotex. Il-PSUR annwali (data lock point 27 ta' Ottubru 2011) sottomess lill-awtoritajiet Ewropej ma identifika l-ebda każ ta' nuqqas ta' effikaċja rapportat globalment u l-MAH għalhekk ikkonkluda li ma kien hemm l-ebda tibdil fil-proporzjon tar-riskju-benefiċċju ta' Leflunomide Apotex. L-MAH fis-suq ikkunsidra li d-dejta deskritta f'dan il-PSUR ma bidlith il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Leflunomide Apotex.

Bħala konklużjoni, l-MAH kien tal-fehma li r-riżultati mill-istudju pivotali ta' bijoekwivalenza li jappoġġjaw l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew ikkonfermati mill-istudji l-oħra li ma sarux fi, jew li ma ġewx analizzati minn, Cetero Research, li kollha Wrew grad għoli ta' similarità bejn Leflunomide Apotex u l-prodott ta' referenza Kanadiż u Amerikan. L-MAH għalhekk ikkonkluda li n-nuqqasijiet identifikati fil-faċilità Cetero Research fi Houston ma kellhom l-ebda impatt fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Leflunomide Apotex.

Is-CHMP innota d-dejta mill-istudji ta' bijoekwivalenza li saru bil-prodott Kanadiż u Amerikan u identifika xi ksur minuri fil-protokoll. Is-CHMP qabel li l-formulazzjoni ġenerika hija kwalitattivament u kwantitattivament l-istess għas-swieq imsemmija u li l-prodotti jiġu manifatturati fl-istess sit tal-manifattura, permezz tal-istess proċess ta' manifattura. Għalhekk huwa plawsibbli li qed jintużaw l-istess kwalità tas-sustanza attiva u tal-eċċipjenti, għalkemm dawn l-istudji ta' bijoekwivalenza kienu saru permezz ta' sorsi differenti tal-prodott ta' referenza u ma kienet giet ipprezentata l-ebda evidenza biex tikkonferma jekk il-prodott ta' referenza huwiex tabilhaqq l-istess fl-istudji kollha. L-AUC, is-Cmax u t-Tmax tal-istudji Kanadiżi u Amerikani li saru waqt is-sawm kienu komparabbli mal-valuri li nkisbu fl-istudju Ewropew, li kien sar ukoll fi stat ta' sawm. Madankollu, is-CHMP iddikjara li l-istudji ta' bijoekwivalenza li kienu saru bil-prodotti ta' referenza mhux tal-UE ma jistgħux jiġu aċċettati bħala evidenza ta' bijoekwivalenza u li kull evidenza ta' similarità bejn il-prodotti tal-UE u mhux tal-UE tista' titqies biss bħala ta' appoġġ.

Fir-rigward tal-ittestjar tad-dissoluzzjoni komparattiva, is-CHMP kien tal-fehma li l-istudji ta' bijoekwivalenza huma kruċjali biex juru bijoekwivalenza għall-pilloli orali. Skont il-linja gwida dwar il-bioekwivalenza, studji ta' dissoluzzjoni biex iqabblu l-prodott propost mal-prodott ta' referenza jistgħu jiġu sottomessi b'appoġġ għar-riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza, biex jevalwaw jekk jistax ikun hemm differenzi bejn il-formulazzjonijiet li jistgħu jkunu rilevanti għall-effikaċja u s-sigurtà. Is-CHMP innota li għalkemm il-kalkoli f<sub>2</sub> ma kinux ġew ipprovduti, il-konklużjoni tal-MAH kienet appoġġjata abbażi tal-istudji fiż-żewġ midja. Madankollu, skont il-linja gwida l-ġdida ta' bijoekwivalenza, studji bħal dawn għandhom isiru mingħajr iż-żieda ta' surfetanti u b'pH fil-midja ta' 1.2, 4.5, 6.8 u bil-metodu ta' kontroll tal-kwalità. Is-CHMP innota li dawn ir-riżultati ta' dissoluzzjoni ma ġewx ipprovduti.

Is-CHMP innota wkoll il-valutazzjoni dwar is-sigurtà mwettqa mill-MAH iżda wettaq tfittxija separata ta' EudraVigilance, li identifikat 14-il każ ta' nuqqas ta' effikaċja speċifikament għall-prodotti ġeneriċi. Għal għaxra minn dawn il-każijiet, l-involviment potenzjali ta' Leflunomide Apotex kien eskluż. Mill-erba' każijiet li kien għad fadal li potenzjalment kienu attribwibbli għal Leflunomide Apotex, tnejn kienu jinvolvu artralġja u ġogi minfuħin li mhumiex relatati mal-artrite rewmatika (RA) filwaqt li wieħed kien konfuż bl-użu konkomitanti ta' mediċini oħra filwaqt li tal-aħħar issuġġerixxa l-użu konkomitanti ta' inibituri ta' TNF-alfa. Abbażi tad-dejta ta' sigurtà disponibbli, is-CHMP kien għalhekk tal-fehma li ma kien ġie identifikat l-ebda sinjal ta' nuqqas ta' effikaċja. Għalkemm il-kumpanija ma ddiskutiet l-ebda sinjal potenzjali oħra ta' sigurtà, is-CHMP irrikonoxxa li ma hemm l-ebda sinjal ta' zieda fl-avvenimenti avversi meta mqabbla mal-prodott ta' referenza, abbażi tad-dejta fl-aħħar PSUR (perjodu ta' rapportar 28-10-2010 sas-27-10-2011).

Fl-aħħar nett, is-CHMP innota li l-MAH ma kienx ippjana li jwettaq studju ġdid ta' bijoekwivalenza, peress li kkunsidra li d-dejta addizzjonali pprovduta kienet biżżejjed biex tikkonferma l-validità tal-istudji għall-applikazzjonijiet tal-UE li fihom Cetero Research kien involuta.

B'mod ġenerali, is-CHMP iddikjara li studji ta' bijoekwivalenza li saru bi prodotti ta' referenza mhux tal-UE ma jistgħux jiġu aċċettati bħala evidenza ta' bijoekwivalenza u li kull evidenza ta' similarità bejn prodotti tal-UE u mhux tal-UE tista' titqies biss bħala ta' appoġġ. Għalhekk, is-CHMP ma kkunsidrax li d-dejta disponibbli kienet biżżejjed biex tappoġġja l-bioekwivalenza tal-formulazzjoni tal-UE ta' Leflunomide Apotex mal-prodott ta' referenza tal-UE. Id-dejta dwar l-ittestjar tad-dissoluzzjoni sottomessa ma kinitx ikkunsidrata kompluta peress li kienet saret b'surfetant u kienet saret biss fl-ilma u għalhekk kienet meqjusa li kienet biss ta' valur limitat. Il-fatt li l-kompożizzjonijiet kwalitattivi tal-prodotti tal-UE u mhux tal-UE ta' Leflunomide Apotex huma kompletament identiċi u li l-prodotti jiġu manifatturati fl-istess faċilità ta' manifattura permezz tal-istess proċess ta' manifattura jista' jitqies biss bħala evidenza ta' appoġġ. Is-

CHMP innota wkoll li minhabba n-nuqqas ta' disponibbiltà ta' kampjuni, ma kienx possibbli li l-kampjuni mill-istudju kliniku jerggħu jiġu analizzati sabiex il-validità tas-sejbiet originali tiġi vverifikata. Is-CHMP innota wkoll li d-dejta tal-PSUR, li ma indikat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà; madankollu mhijiex biżżejjed biex tikkonferma l-bijoeqwivalenza tal-prodott.

Bħala konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra li n-nuqqasijiet potenzjali fit-tweġġ tal-istudji bjoanalitiċi mill-faċilitajiet ta' Cetero Research jinvalidaw l-istudju pivotali ta' bijoeqwivalenza. Għalhekk, minhabba d-dubji serji rigward l-affidabbiltà u l-korrettezza tad-dejta mill-istudju pivotali kritiku ta' bijoeqwivalenza B050309, sottomessa b'appoġġ għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u fin-nuqqas ta' studju affidabbli ta' bijoeqwivalenza speċifikament imfassal biex jistabbilixxi l-bijoeqwivalenza ta' Leflunomide Apotex mal-prodott ta' referenza tiegħu tal-UE, is-CHMP ma setax jikkonkludi dwar il-bijoeqwivalenza ta' Leflunomide Apotex. Is-CHMP kien tal-fehma li l-konklużjonijiet preċedenti rigward il-bijoeqwivalenza jeħtieġu jiġu kkonfermati billi l-istudju ta' bijoeqwivalenza jerġa jiġi ripetut.

### **Konklużjoni ġenerali u l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju**

Wara li vvaluta d-dejta disponibbli, is-CHMP kien għad fadallu dubji serji minhabba s-sejbiet tal-ispezzjoni tal-faċilitajiet ta' Cetero Research fi Houston (Texas, USA), dwar l-affidabbiltà u l-korrettezza tad-dejta mill-istudju pivotali kritiku ta' bijoeqwivalenza sottomessa b'appoġġ tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Għalhekk, u fin-nuqqas ta' studju affidabbli ta' bijoeqwivalenza speċifikament imfassal biex jistabbilixxi l-bijoeqwivalenza ta' Leflunomide Apotex mal-prodott ta' referenza tiegħu tal-UE, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Leflunomide Apotex ma jistax jiġi kkonfermat bħala favorevoli.

Is-CHMP għalhekk irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq sakemm ikun hemm disponibbli dejta adegwata ta' bijoeqwivalenza.

### **Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Leflunomide Apotex u ismijiet assoċjati.
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-dejta disponibbli qajmet dubji serji dwar l-evidenza tal-bijoeqwivalenza ta' Leflunomide Apotex u ismijiet assoċjati mal-prodott ta' referenza tal-UE fid-dawl tat-tħassib dwar l-affidabbiltà tad-dejta, minhabba s-sejbiet tal-ispezzjoni tal-faċilitajiet ta' Cetero Research.
- Il-Kumitat ikkunsidra li t-tweġġ tal-MAH mhumiex adegwati biex jirribattu d-dubji serji dwar l-evidenza tal-bijoeqwivalenza ta' Leflunomide Apotex u ismijiet assoċjati mal-prodott ta' referenza tal-UE.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li meta wieħed iqis id-dubji serji fir-rigward tal-evidenza ta' bijoeqwivalenza, il-benefiċċju-riskju ta' Leflunomide Apotex u ismijiet assoċjati ma jista' jiġi kkonfermat.
- Il-Kumitat, bħala konsegwenza, irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Leflunomide Apotex u ismijiet assoċjati, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE; peress li
  - a. il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ma jistax jitqies bħala favorevoli u
  - b. id-dettalji li jappoġġjaw l-applikazzjoni kif previst fl-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE ma jistgħux jitqiesu bħala korretti

Il-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq huma stabbiliti fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.