

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Leflunomide Apotex (ver Anexo I)

La FDA (Food and Drug Administration) estadounidense informó a la Agencia Europea de Medicamentos de que, a raíz de una inspección, se habían suscitado reservas sobre la ejecución de los estudios bioanalíticos realizados en las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE.UU.) durante el periodo de abril de 2005 a junio de 2010. En la inspección se identificaron casos importantes de ejecución incorrecta e infracciones de la normativa federal, incluida la falsificación de documentos y la manipulación de muestras. Otros centros de Cetero Research no se vieron afectados. En la Unión Europea se consideró que esto podría afectar a las autorizaciones de comercialización de varios medicamentos. La EMA, el CMD(h) y el CHMP iniciaron un proceso para identificar y valorar todos los expedientes de medicamentos que incluyeran estudios realizados en la instalación anteriormente mencionada durante el periodo de tiempo identificado. El 1 de agosto de 2012, el Reino Unido inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los productos con autorización nacional identificados. Se solicitó al CHMP que valorara si las deficiencias en la realización de los estudios bioanalíticos realizados en las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE. UU.) afectaban a la relación riesgo/beneficio de los medicamentos concernidos y que emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos autorizados para los que Cetero Research ha realizado estudios o ha analizado muestras, durante el periodo de tiempo identificado, debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Leflunomide Apotex contiene leflunomida, un inhibidor de la síntesis de pirimidinas que pertenece a la clase de los FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), que son química y farmacológicamente muy heterogéneos. Se emplea para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave y en la artritis psoriásica. El único estudio fundamental de bioequivalencia, el B050309, realizado en apoyo de la solicitud de autorización de comercialización fue un estudio comparativo, paralelo, de tres grupos para comparar la biodisponibilidad relativa de Leflunomide Apotex 20 mg comprimidos y la del producto de referencia en la UE Arava 20 mg comprimidos en voluntarios adultos sanos en condiciones de ayuno. La fase clínica del estudio se realizó en enero y febrero de 2006 en Gateway Medical Research Inc. en St. Charles (EE. UU.) mientras que la fase analítica se realizó en BA Research International LP en Houston (EE. UU.) y la fase estadística en BA Research International LP en Austin (EE. UU.) en febrero y marzo de 2006. Las tres instalaciones entraron a formar parte de Cetero Research. Leflunomide Apotex se comercializa en comprimidos de 10 mg y 20 mg.

En respuesta a la lista de preguntas del CHMP, el TAC presentó una revisión de la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Apotex. Los resultados del estudio fundamental de bioequivalencia demostraron que los intervalos de confianza del 90% estaban dentro de los límites de 80% a 125% para el ABC₀₋₇₂ y la C_{max} y, por tanto, se consideró que los datos farmacocinéticos demostraban que Leflunomide Apotex 20 mg comprimidos y el producto de referencia en comprimidos de 20 mg eran bioequivalentes en condiciones de ayuno. El TAC afirmó que no disponía de muestras de plasma y que, por tanto, no había posibilidad de reanalizar los datos. Como prueba adicional de la bioequivalencia de Leflunomide Apotex y el producto de referencia, el TAC aportó un resumen de la composición cualitativa y cuantitativa de sus comprimidos de 10 y 20 mg destinados al mercado estadounidense, canadiense y europeo, considerando que eran idénticos. Además, todos los productos de Leflunomide Apotex para estos mercados se fabrican en la misma planta, Apotex Inc., Toronto (Canadá), con el mismo proceso de fabricación. El TAC también aportó los datos de 4 estudios sobre bioequivalencia realizados en apoyo de la solicitud de autorización de comercialización en Estados Unidos y Canadá, que comparaban Leflunomide Apotex con su producto de referencia, en condiciones de ayuno y con alimento. Los estudios se realizaron con un diseño cruzado con 2 semanas de lavado entre los periodos del estudio. En los 4 estudios, los intervalos de confianza del 90% para el ABC₀₋₇₂ y la C_{max} estaban dentro de los límites del 80% al 125%. En consecuencia, el TAC consideró que los datos farmacocinéticos demuestran que el Leflunomide Apotex de la UE es bioequivalente a los productos de referencia estadounidense y

canadiense tanto en condiciones de ayuno como con alimento. Los estudios con los productos estadounidense y canadiense fueron realizados por Apotex Research Inc., Toronto, Canadá. Como los resultados del estudio de bioequivalencia para el producto Europeo son acordes a los resultados para los productos estadounidense y canadiense, en particular en lo relativo a los niveles en plasma resultantes, el TAC consideró que los datos de bioequivalencia con los productos estadounidense y canadiense apoyan los datos del estudio de bioequivalencia realizado con el producto de la UE que se cuestiona.

Finalmente, el TAC aportó los perfiles de disolución comparativos de Leflunomide Apotex en comprimidos de 10 y 20 mg y del producto de referencia en comprimidos de 10 y 20 mg de diversos mercados, que apoyaban el razonamiento del TAC de que los perfiles de disolución de Leflunomide Apotex y el producto de referencia son similares.

Con respecto al perfil de seguridad de Leflunomide Apotex, el TAC hizo una búsqueda sobre la ausencia de efecto y la ineficacia del fármaco en todos los informes de casos para leflunomida en la base de datos de farmacovigilancia mundial del TAC, desde la fecha de la primera autorización de Leflunomide Apotex (08 de septiembre de 2004) al 08 de agosto de 2012. Se identificaron 102 informes de casos relacionados con leflunomida, de los que 10 podrían identificarse como informes de casos por ausencia de efecto e ineficacia del fármaco, todos relativos a Leflunomide Apotex. Cinco provenían de Canadá y 5 de EE. UU., ninguno de los informes provenía de Europa. Un informe de caso era sobre la ausencia de eficacia, cuando el producto se empleó para lupus y enfermedad de los tejidos conectivos mixta, que no es una indicación aprobada. En 6 de los informes, el TAC realizó investigaciones sobre la garantía de calidad y no se identificaron problemas con Leflunomide Apotex. El PSUR anual (cierre de datos de 27 de octubre de 2011) presentado a las autoridades Europeas no identificó casos de falta de eficacia notificados en todo el mundo y el TAC, por tanto, concluyó que no había cambios en la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Apotex. El TAC consideró que los datos descritos en este PSUR no cambiaban la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Apotex.

Finalmente, el TAC consideró que los resultados del estudio fundamental de bioequivalencia en apoyo de la solicitud de la autorización de comercialización habían sido confirmados por los otros estudios no realizados ni analizados por Cetero Research, todos los cuales demostraban un elevado grado de similitud entre Leflunomide Apotex y el producto de referencia estadounidense y canadiense. En consecuencia, el TAC concluyó que las deficiencias identificadas en la instalación de Houston de Cetero Research no afectaban a la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Apotex.

El CHMP valoró los datos de los estudios de bioequivalencia realizados con el producto estadounidense y canadiense e identificó algunas leves violaciones del protocolo. El CHMP estuvo de acuerdo en que la formulación genérica es cualitativa y cuantitativamente idéntica para los mercados a los que se hace referencia y que los productos se fabrican en la misma planta con el mismo proceso de fabricación. Por tanto es plausible que se empleen el principio activo y excipientes de la misma calidad, aunque estos estudios de bioequivalencia se realizaron usando distintas fuentes del producto de referencia y no se presentaron datos que confirmaran si el producto de referencia es, de hecho, el mismo en todos los estudios. El ABC, la C_{máx.} y la T_{máx.} de los estudios estadounidense y canadiense en ayunas fueron comparables a los valores obtenidos en el estudio europeo, que también se realizó en ayunas. Sin embargo, el CHMP afirmó que los estudios de bioequivalencia realizados con productos que no son de referencia en la UE no pueden aceptarse como demostración de la bioequivalencia y que las pruebas de similitud entre los productos de la UE y de fuera de la UE solo pueden considerarse como de soporte.

Con respecto a las pruebas comparativas de la disolución, el CHMP consideró que los estudios de bioequivalencia son fundamentales para demostrar la bioequivalencia para los comprimidos orales. Según la nota explicativa sobre bioequivalencia, pueden presentarse estudios de disolución que comparan el producto propuesto con el producto de referencia en apoyo de los resultados de los estudios de bioequivalencia, para evaluar si todavía pueden existir diferencias entre las formulaciones que pudieran ser importantes para la eficacia y la seguridad. El CHMP observó que,

aunque no se presentaron cálculos de f_2 , la conclusión del TAC estaba respaldada por los estudios en los dos medios. Sin embargo, según la nueva nota explicativa sobre bioequivalencia, estos estudios deben realizarse sin añadir tensoactivos y en medios con pH de 1,2, 4,5, 6,8 y con el método de control de calidad. El CHMP indicó que no se habían aportado estos resultados sobre la disolución.

El CHMP también consideró la valoración de la seguridad realizada por el TAC pero realizó una búsqueda independiente en EudraVigilance, en la que identificó 14 casos de ausencia de eficacia específicamente para productos genéricos. En 10 de estos casos, se descartó la posible implicación de Leflunomide Apotex. De los cuatro casos restantes potencialmente atribuibles a Leflunomide Apotex, dos eran de artralgia e inflamación articular no relacionada con la artritis reumatoide (AR); uno presentaba factores de confusión por el uso concomitante de otros fármacos; mientras que el último indicaba el uso concomitante de inhibidores de TNF-alfa. Basándose en los datos sobre seguridad disponibles, el CHMP por tanto opinó que no se identificaron indicios de ausencia de eficacia. Aunque la empresa no analizó ningún otro indicio potencial sobre la seguridad, el CHMP reconoció que no existen indicios de que aumenten los acontecimientos adversos comparando con el producto de referencia, en base a los datos del último PSUR (periodo de información del 28-10-2010 hasta el 27-10-2011).

Finalmente, el CHMP observó que el TAC no tenía previsto realizar un nuevo estudio de bioequivalencia, ya que consideraba que los datos adicionales presentados eran suficientes para confirmar la validez de los estudios para las solicitudes en la UE en los que había participado Cetero Research.

En términos generales, el CHMP afirmó que los estudios de bioequivalencia realizados con productos que no son de referencia en la UE no pueden aceptarse como demostración de la bioequivalencia y que las pruebas de similitud entre los productos de la UE y de fuera de la UE solo pueden considerarse como refuerzo. Por tanto, el CHMP no consideró que los datos disponibles fueran suficientes para apoyar la bioequivalencia de la formulación de Leflunomide Apotex y el producto de referencia en la UE. Se consideró que los datos presentados sobre las pruebas de disolución no eran completos ya que se realizaron con un tensoactivo y solo en agua y, por tanto, se consideró que presentaban un valor limitado. El hecho de que las composiciones cualitativas de los productos de Leflunomide Apotex para la UE y para fuera de la UE sean completamente idénticas y que los productos se fabriquen en la misma planta mediante el mismo proceso de fabricación únicamente se consideró como dato de refuerzo. El CHMP también observó que no podían reanalizarse las muestras del estudio clínico para comprobar la validez de los hallazgos originales, porque no se dispone de ellas. El CHMP también tuvo en cuenta los datos del PSUR, que no indican problemas de seguridad; no obstante esto es insuficiente para confirmar la bioequivalencia del producto.

En conclusión, el CHMP consideró que las posibles deficiencias en la realización de los estudios bioanalíticos en las instalaciones de Cetero Research invalidan el estudio fundamental de bioequivalencia. Por tanto, a la vista de las graves dudas sobre la fiabilidad y la corrección de los datos del importante estudio fundamental de bioequivalencia B050309, presentado para apoyar la autorización de comercialización, y en ausencia de un estudio de bioequivalencia fiable diseñado específicamente para establecer la bioequivalencia de Leflunomide Apotex con su producto de referencia en la UE, el CHMP no pudo llegar a una conclusión sobre la bioequivalencia de Leflunomide Apotex. El CHMP consideró que será necesario confirmar las conclusiones previas sobre la bioequivalencia repitiendo el estudio de bioequivalencia.

Conclusión general y relación riesgo/beneficio

Después de valorar los datos disponibles, el CHMP seguía teniendo graves dudas, debido a los hallazgos encontrados en la inspección de las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE. UU.), sobre la fiabilidad y la corrección de los datos del importante estudio fundamental de bioequivalencia presentado para apoyar la autorización de comercialización. Por tanto, y en ausencia de un estudio de bioequivalencia fiable diseñado específicamente para establecer la

bioequivalencia de Leflunomide Apotex y su producto de referencia en la UE, la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Apotex no puede considerarse favorable.

Por consiguiente, el CHMP recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización hasta que se disponga de datos adecuados sobre la bioequivalencia.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento conforme al Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para Leflunomide Apotex y denominaciones asociadas.
- El Comité consideró que los datos disponibles suscitaban serias dudas sobre la demostración de la bioequivalencia de Leflunomide Apotex y denominaciones asociadas con el producto de referencia en la UE a la vista de las reservas sobre la fiabilidad de los datos, debido a los hallazgos realizados en la inspección de las instalaciones de Cetero Research.
- El Comité consideró que las respuestas del TAC no eran adecuadas para rebatir las graves dudas sobre la demostración de la bioequivalencia de Leflunomide Apotex y denominaciones asociadas con el producto de referencia en la EU.
- El Comité considera que, teniendo en cuenta las graves dudas relativas a la demostración de la bioequivalencia, no puede confirmarse la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Apotex y denominaciones asociadas.

Por consiguiente, el Comité recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para Leflunomide Apotex y denominaciones asociadas, con arreglo al Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE; ya que

- a. la relación riesgo/beneficio no puede considerarse favorable y
- b. los datos que apoyan la solicitud de acuerdo con las disposiciones del Artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE no pueden considerarse correctos

Las condiciones para el levantamiento de la suspensión de las autorizaciones de comercialización se describen en el Anexo III del dictamen del CHMP.