

II LISA

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused

Leflunomide Apotexi (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

USA toidu- ja ravimiamet teatas Euroopa Ravimiametile, et kontrollimisel avastati ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) aprillist 2005 kuni juunini 2010 korraldatud bioanalüütilistes uuringutes puudusi. Kontrollimisel tuvastati olulisi üleastumisi ja föderaalseaduste rikkumisi, sh dokumentide võltsimist ja proovidega manipuleerimist. Teisi Cetero Researchi keskusi see ei puudutanud. Euroopa Liidus võib see potentsiaalselt mõjutada mitme ravimi müügiluba. Euroopa Ravimiamet, vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ning inimravimite komitee algatasid menetluse, et tuvastada ja hinnata kõigi selliste ravimite toimikuid, mis sisaldavad eelnimetatud ettevõtte poolt kõnealusel ajavahemikul korraldatud uuringuid. 1. augustil 2012 algatas Ühendkuningriigi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise riikliku müügiloa saanud ravimite kohta. Inimravimite komiteel paluti hinnata, kas Cetero Researchi Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) leitud puudused bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel mõjutavad asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhet. Samuti paluti avaldada arvamust, kas nende ravimite müügiloa, mille uuringud ja proovide analüüsid korraldas kõnealusel ajaperioodil Cetero Research, tuleks alles jätta, muuta, peatada või tühistada.

Leflunomide Apotex sisaldab leflunomiidi, mis on DMARDide (haigust modifitseerivad reumavimid) rühma kuuluv pürimidiini sünteesi inhibiitor. Selle rühma ravimid on keemiliselt ja farmakoloogiliselt väga heterogeensed. Ravimit kasutatakse aktiivse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga täiskasvanute raviks. Müügiloa taotluse toetamiseks tehtud ainus oluline bioekvivalentsuse uuring B050309 oli võrdlev paralleelne kolme rühmaga uuring, milles võrreldi Leflunomide Apotex 20 mg tablettide suhtelist biosaadavust ELi võrdlusravimi Arava 20 mg tablettidega tervetel täiskasvanud vabatahtlikel paastumise tingimustes. Uuringu kliiniline faas viidi läbi 2006. aasta jaanuaris ja veebruaris St. Charlesis (USA) asuvas ettevõttes Gateway Medical Research Inc., samas kui analüütiline faas viidi läbi BA Research International LP keskuses Houstonis (USA) ning statistiline faas BA Research International LP keskuses Austinis (USA) veebruaris ja märtsis 2006. Kõik kolm keskust on nüüd Cetero Researchi osad. Leflunomide Apotexi turustatakse 10 mg ja 20 mg tablettidena.

Vastuseks inimravimite komitee küsimustele esitas müügiloa hoidja Leflunomide Apotexi kasulikkuse ja riski suhte ülevaate. Olulise bioekvivalentsuse uuringu tulemused näitasid, et 90% usaldusintervallid olid AUC_{0-72} ja C_{max} puhul 80–125% piirides ning seetõttu tõestavad farmakokineetilised andmed Leflunomide Apotex 20 mg tablettide ja võrdlusravimi 20 mg tablettide bioekvivalentsust paastumise tingimustes. Müügiloa hoidja teatas, et plasmaproovid ei ole enam kättesaadavad ja seetõttu ei ole võimalik andmeid uuesti analüüsida. Leflunomide Apotexi ja võrdlusravimi bioekvivalentsuse lisatõendina esitas müügiloa hoidja USA, Kanada ja Euroopa turule ettenähtud 10 ja 20 mg tablettide kvantitatiivse ja kvalitatiivse koostise ülevaate, pidades neid identseks. Kõiki Leflunomide Apotexi ravimvorme toodetakse nende turgude jaoks samas tootmiskohas ettevõttes Apotex Inc. Torontos (Kanada) sama tootmisprotsessi käigus. Müügiloa hoidja esitas ka nelja bioekvivalentsuse uuringu tulemused, mis viidi läbi müügiloa taotluse toetamiseks Ameerika Ühendriikides ja Kanadas. Uuringud võrdlesid Leflunomide Apotexi võrdlusravimiga tühja ja täis kõhuga manustamisel. Tegemist oli ristuurinuga, kus uuringuperioodide vahel oli kahepäevane väljauhtumisaeg. Kõigis neljas uuringus olid 90% usaldusintervallid AUC_{0-72} ja C_{max} puhul 80–125% piirides. Seetõttu leidis müügiloa hoidja, et farmakokineetilised andmed näitavad Euroopa Liidus toodetud Leflunomide Apotexi bioekvivalentsust nii USA kui ka Kanada võrdlusravimitega tühja ja täis kõhuga manustamisel. Uuringud USA ja Kanada ravimitega korraldas Apotex Research Inc. (Toronto, Kanada). Et ravimi bioekvivalentsuse Euroopa uuringu tulemused vastavad USA ja Kanada ravimite uuringute tulemustele, eriti sisaldus vereplasmas, leidis müügiloa hoidja, et USA ja Kanada bioekvivalentsuse andmed toetavad ELi bioekvivalentsuse uuringu andmeid.

Lõpuks esitas müügiloo hoidja Leflunomide Apotexi 10 ja 20 mg tablettide ning erinevatelt turgudelt pärit võrdlusravimi 10 ja 20 mg tablettide võrdlevad lahustuvusprofiilid, mis toetavad müügiloo hoidja arvamust, et Leflunomide Apotexi ja võrdlusravimi lahustuvusprofiilid on sarnased.

Seoses Leflunomide Apotexi ohutusprofiiliga tegi müügiloo hoidja ülemaailmses ravimiohutuse järelevalve andmebaasis otsingu leflunomiidi toime puudumise / ebaefektiivsuse kohta kõigi juhtumi teadete hulgas alates esmasest Leflunomide Apotexi müügiloo andmisest (8. september 2004) kuni 8. augustini 2012. Tuvastati 102 juhtumi teadet seoses leflunomiidiga, millest 10 olid toime puudumise / ravimi ebaefektiivsuse teated, kõik seoses Leflunomide Apotexiga. Viis teadet pärinesid Kanadast ja viis USA-st, samas kui Euroopast teateid ei olnud. Üks juhtumi teade teatas efektiivsuse puudumisest, kui ravimit kasutati luupuse nähtudega segatüüpi sidekoehaiguse korral, mis ei ole lubatud näidustus. Kuue teate puhul tegi müügiloo hoidja kvaliteedi tagamise uuringud ja Leflunomide Apotexiga seoses ei leitud mingeid probleeme. Euroopa ametiasutustele esitatud igaaastases perioodilises ohutusaruandes (andmete lukustus 27. oktoober 2011) ei tuvastatud kogu maailmas ühtki efektiivsuse puudumise juhtu ja seetõttu leidis müügiloo hoidja, et Leflunomide Apotexi kasulikkuse ja riski suhe ei ole muutunud. Müügiloo hoidja leidis, et perioodilises ohutusaruandes kirjeldatud andmed ei mõjuta Leflunomide Apotexi kasulikkuse ja riski suhet.

Kokkuvõttes oli müügiloo hoidja arvamusel, et müügiloo taotlust toetava olulise bioekvivalentsuse uuringu tulemusi kinnitavad teised uuringud, mida ei ole tehtud ega analüüsitud Cetero Researchis. Kõik need uuringud näitasid Leflunomide Apotexi suurt sarnasust USA ja Kanada võrdlusravimitega. Seetõttu leidis müügiloo hoidja, et Cetero Researchi Houstoni keskuses tuvastatud puudused ei mõjuta Leflunomide Apotexi kasulikkuse ja riski suhet.

Inimravimite komitee võttis arvesse USA ja Kanada võrdlusravimitega korraldatud bioekvivalentsuse uuringute andmeid ja tuvastas mõned väiksemad protokollrikkumised. Inimravimite komitee nõustus, et geneeriline ravimvorm on viidatud turgude puhul kvalitatiivselt ja kvantitatiivselt sama ja et ravimid on toodetud samas tootmiskohas sama tootmisprotsessi käigus. Seetõttu on usutav, et kasutatakse sama kvaliteediga toimeainet ja abiaineid, kuigi bioekvivalentsuse uuringud tehti võrdlusravimi erinevate allikatega ega esitatud tõendeid, et võrdlusravim on tõepoolest kõigis uuringutes sama. USAs ja Kanadas paastumise tingimustes korraldatud uuringute AUC, C_{max} ja T_{max} olid võrreldavad samuti paastumise tingimustes tehtud Euroopa uuringus saadud väärtustega. Siiski märkis inimravimite komitee, et mitte-ELi võrdlusravimitega tehtud bioekvivalentsuse uuringuid ei saa pidada bioekvivalentsuse tõenditeks ning et kõiki tõendeid ravimite sarnasuse kohta ELi ja mitte-ELi ravimite vahel saab pidada ainult toetavaks.

Seoses suhtelise lahustuvuse kontrollimisega oli inimravimite komitee arvamusel, et bioekvivalentsuse uuringud on suukaudsete tablettide bioekvivalentsuse näitamiseks olulised. Bioekvivalentsuse juhist kohaselt võib bioekvivalentsuse uuringute toetamiseks esitada väljapakutud ravimit võrdlusravimiga võrdlevaid lahustuvusuuringuid, et hinnata, kas ravimvormide vahel võib esineda erinevusi, mis võivad olla tähtsad efektiivsuse ja ohutuse seisukohalt. Inimravimite komitee märkis, et kuigi f_2 väärtusi ei esitatud, toetasid kahes keskkonnas läbiviidud uuringud müügiloo hoidja järeldusi. Siiski tuleb uute bioekvivalentsuse juhist kohaselt sellised uuringud läbi viia kvaliteedikontrolli meetodiga ja surfaktantide lisamiseta keskkonnas, mille pH on 1,2; 4,5; 6,6. Inimravimite komitee märkis, et selliseid lahustuvustulemusi ei esitatud.

Inimravimite komitee võttis samuti arvesse müügiloo hoidja tehtud ohutushindamist, kuid korraldas eraldi EudraVigilance'i otsingu, mis tuvastas 14 geneeriliste ravimite efektiivsuse puudumise juhtu. Leflunomide Apotexi võimalik kaasatus välistati kümnel juhul. Ülejäänud neljast potentsiaalselt Leflunomide Apotexiga seostatavast juhust kaks hõlmasid artralgiat ja turses liigeseid, mis ei olnud seotud reumatoidartriidiga (RA), samas kui ühel juhul kasutati samal ajal muid ravimeid ning teisel juhul TNF-alfa inhibiitoreid. Kättesaadavate ohutusandmete alusel oli inimravimite komitee seetõttu arvamusel, et efektiivsuse puudumist ei tuvastatud. Kuigi ettevõtte ei uurinud muid võimalikke ohutussignaale, võttis inimravimite komitee arvesse, et viimase

perioodilise ohutusaruande (aruandeperiood 28.10.2010–27.10.2011) andmete alusel puuduvad viited kõrvaltoimete sagenemisele võrreldes võrdlusravimiga.

Lõpuks märkis inimravimite komitee, et müügiloo hoidja ei kavanda uue bioekvivalentsuse uuringu läbiviimist, sest ta peab esitatud lisaandmeid piisavaks, et kinnitada Cetero Researchi uuringute kehtivust ELis kasutamiseks.

Üldiselt märkis inimravimite komitee, et mitte-ELi võrdlusravimitega tehtud bioekvivalentsuse uuringuid ei saa pidada bioekvivalentsuse tõenditeks ning et kõiki ELi ja mitte-ELi ravimite sarnasuse tõendeid saab pidada ainult toetavaks. Seetõttu ei pidanud inimravimite komitee olemasolevaid andmeid piisavaks, et toetada Leflunomide Apotexi Euroopa ravimvormi bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga. Esitatud lahustuvuse kontrollimise andmeid ei peetud täielikuks, sest katse oli läbi viidud surfaktandiga ja ainult vees, mistõttu leiti, et andmete väärtus on piiratud. Tõsiasi, et ELi ja mitte-ELi Leflunomide Apotexi ravimite kvalitatiivne koostis on täielikult identne ning et ravimeid toodetakse samas tootmiskohas sama tootmisprotsessi käigus, saab pidada ainult toetavateks tõenditeks. Inimravimite komitee märkis samuti, et proovide puudumise tõttu ei olnud algsete leidude kehtivuse kontrollimiseks võimalik kliinilise uuringu proove uuesti analüüsida. Inimravimite komitee märkis ära ka perioodilise ohutusaruande andmed, mis ei viidanud ohutusprobleemidele, aga sellest ei piisa ravimi bioekvivalentsuse kinnitamiseks.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel Cetero Researchi keskuses ilmnenu võimalikud puudujäägid muudavad olulise bioekvivalentsuse uuringu kehtetuks. Arvestades tõsiseid kahtlusi seoses müügiloo toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu B050309 andmete usaldusväärsuse ja õigsusega ning usaldusväärse bioekvivalentsuse uuringu puudumist, mis oleks spetsiaalselt ette nähtud Leflunomide Apotexi ja ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks, ei saanud inimravimite komitee järeldada Leflunomide Apotexi bioekvivalentsust. Inimravimite komitee oli arvamisel, et varasemaid bioekvivalentsuse järeldusi on vaja kinnitada bioekvivalentsuse uuringu kordamise teel.

Üldine järeldus ning kasulikkuse ja riski suhe

Olles hinnanud kättesaadavaid andmeid, on inimravimite komiteel pärast ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) tehtud kontrolli tõsised kahtlused seoses müügiloo toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu tulemuste usaldusväärsuse ja õigsusega. Sel põhjusel ja et puudub usaldusväärne bioekvivalentsuse uuring, mis oleks spetsiaalselt ette nähtud Leflunomide Apotexi ja ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks, ei saa Leflunomide Apotexi kasulikkuse ja riski suhet soodsaks pidada.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee müügiload peatada, kuni on kättesaadavad piisavad bioekvivalentsuse andmed.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Leflunomide Apotexi ja sarnaste nimetuste kohta direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel algatatud menetlust;
- inimravimite komitee leidis, et olemasolevad andmed tekitavad tõsiseid kahtlusi seoses Leflunomide Apotexi ja sarnaste nimetuste ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse andmete usaldusväärsusega, arvestades Cetero Researchi keskuses tehtud kontrolli tulemusi;
- inimravimite komitee leidis, et müügiloo hoidja vastused ei ole piisavad, et lükata ümber tõsised kahtlused seoses Leflunomide Apotexi ja sarnaste nimetuste ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsusega;

- inimravimite komitee on arvamisel, et arvestades bioekvivalentsuse tõenditega seotud tõsiseid kahtlusi, ei saa kinnitada Leflunomide Apotexi ning sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhet.

Selle tulemusena soovitas inimravimite komitee Leflunomide Apotexi ja sarnaste nimetuste müügiload direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel peatada, sest

- a. kasulikkuse ja riski suhet ei saa pidada soodsaks ja
- b. direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohaselt taotlust toetavaid andmeid ei saa pidada korrektseks.

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused on inimravimite komitee arvamuse III lisas.