

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Leflunomide Apotex
(ks. liite I)

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) ilmoitti Euroopan lääkevirastolle, että Cetero Research - tutkimuslaitoksen Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloihin tehty tarkastus osoitti, että laitoksen huhtikuun 2005 ja kesäkuun 2010 välisenä aikana tekemiin bioanalyttisiin tutkimuksiin liittyy tiettyjä huolenaiheita. Tarkastuksessa havaittiin lukuisia väärinkäytöstopauksia ja liittovaltion säädösten laiminlyöntejä, kuten asiakirjojen väärentämistä ja näytteiden manipulointia. Tällaisia ongelmia ei liity Cetero Researchin muihin tiloihin. Euroopan unionissa todettiin, että tämä saattaa vaikuttaa monien lääkevalmisteiden myyntilupiin. Euroopan lääkevirasto, keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) ja lääkevalmistekomitea (CHMP) aloittivat menettelyn tunnistaakseen ja arvioidakseen kaikki ne lääkevalmisteita koskevat aineistot, joihin sisältyy edellä mainituissa toimitiloissa kyseisenä ajanjaksona tehtyjä tutkimuksia. Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti 1. elokuuta 2012 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn määritettyjen kansallisesti hyväksyttyjen valmisteiden osalta. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, vaikuttavatko Cetero Researchin Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloissa tehdyissä bioanalyttisissä tutkimuksissa havaitut puutteet kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja antamaan lausunnon siitä, tulisiko niiden hyväksyttyjen lääkevalmisteiden, joita koskevia tutkimuksia on tehty tai joista otettuja näytteitä on analysoitu Cetero Researchissa kyseisellä ajanjaksolla, myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Leflunomide Apotex sisältää leflunomidia, pyrimidiinin synteetin estäjää, joka kuuluu tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD-lääkkeiden) ryhmään. Nämä lääkkeet ovat kemiallisesti ja farmakologisesti hyvin heterogeenisiä. Leflunomide Apotexilla hoidetaan aikuisia, joilla on aktiivinen keskivaikea tai vaikea nivelreuma tai psoriaasiin liittyvä niveltulehdus. Myyntilupahakemuksen tueksi toteutettu yksi keskeinen biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus B050309 oli vertaileva kolmihaarainen tutkimus, jossa oli rinnakkaisryhmä. Siinä verrattiin 20 mg:n Leflunomide Apotex -tablettien suhteellista biologista hyötyosuutta EU:n vertailuvalmisteseen (20 mg:n Arava-tabletteihin) nähdessä terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla, jotka ottivat tabletit tyhjään mahaan. Tutkimuksen kliininen vaihe toteutettiin tammikuussa ja helmikuussa 2006 Gateway Medical Research Inc. - tutkimuslaitoksessa St. Charlesissa Yhdysvalloissa. Analyysivaihe toteutettiin BA Research International LP:ssä Houstonissa Yhdysvalloissa ja tilastovaihe BA Research International LP:ssä Austinissa Yhdysvalloissa helmikuussa ja maaliskuussa 2006. Kaikista kolmesta laitoksesta tuli myöhemmin osa Cetero Researchia. Leflunomide Apotexia on saatavana 10 mg:n ja 20 mg:n tabletteina.

Myyntiluvan haltija toimitti katsauksen Leflunomide Apotexin hyöty-riskisuhteeseen vastauksena lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon. Keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tulokset osoittivat, että AUC₀₋₇₂- ja C_{max}-arvojen 90 prosentin luottamusvälit olivat 80–125 prosentin rajoissa, joten farmakokineettisten tietojen katsottiin osoittavan, että 20 mg:n Leflunomide Apotex -tabletit ja 20 mg:n vertailuvalmistetabletit olivat biologisesti samanarvoisia tyhjään mahaan otettuina. Myyntiluvan haltija ilmoitti, etteivät plasmanäytteet ole enää saatavilla, joten tietojen uudelleenanalysointi ei ole mahdollista.

Lisätodisteeksi Leflunomide Apotexin ja vertailuvalmisteen biologisesta samanarvoisuudesta myyntiluvan haltija toimitti yhteenvedon sen Yhdysvaltojen, Kanadan ja Euroopan markkinoille tarkoitettujen 10 ja 20 mg:n tablettien vaikuttavista aineista ja niiden määristä ja piti niitä identtisinä. Lisäksi kaikkia näille markkinoille tarkoitettuja Leflunomide Apotex -tuotteita valmistetaan samassa valmistuspaikassa (Apotex Inc., Toronto, Kanada) samalla valmistusmenetelmällä. Myyntiluvan haltija toimitti myös yksityiskohtaisia tietoja neljästä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta, jotka oli tehty Yhdysvaltoja ja Kanadaa koskevan myyntilupahakemuksen tueksi. Tutkimuksissa Leflunomide Apotexia verrattiin sen vertailuvalmisteseen tyhjään mahaan ja ruoan yhteydessä otettuna. Tutkimusten rakenne oli vertaileva, ja tutkimusjaksojen välillä pidettiin kahden viikon lääkkeetön jakso. Kaikissa neljässä tutkimuksessa AUC₀₋₇₂- ja C_{max}-arvojen 90 prosentin luottamusvälit olivat 80–125 prosentin rajoissa. Näin ollen myyntiluvan haltija katsoi farmakokineettisten tietojen osoittavan, että EU:n markkinoille tarkoitettu Leflunomide Apotex on

biologisesti samanarvoinen kuin Yhdysvaltojen ja Kanadan vertailuvalmisteet tyhjään mahaan ja ruoan yhteydessä otettuna. Yhdysvaltojen ja Kanadan valmisteita koskevat tutkimukset teki Apotex Research Inc. Torontossa Kanadassa. Koska eurooppalaista valmistetta varten toteutetun biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tulokset ovat yhdenmukaiset Yhdysvaltojen ja Kanadan valmisteita koskevien tulosten kanssa etenkin veren plasmapitoisuuden osalta, myyntiluvan haltija katsoi, että Yhdysvaltojen ja Kanadan biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot tukevat kyseenalaistetun EU:n biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tietoja.

Myyntiluvan haltija toimitti myös vertailevat liukenemisprofiilit 10 ja 20 mg:n Leflunomide Apotex -tableteista sekä 10 ja 20 mg:n vertailuvalmisteista eri markkinoilta. Profiilit tukivat myyntiluvan haltijan väitettä, jonka mukaan Leflunomide Apotexin ja vertailuvalmisteiden liukenemisprofiili on samanlainen.

Leflunomide Apotexin turvallisuusprofiiliin osalta myyntiluvan haltija etsi maailmanlaajuisesta lääketurvatietokannastaan merkkejä tehon puutteesta / lääkkeen vaikutuksettomuudesta kaikista Leflunomide Apotexia koskevista tapausselostuksista sen ensimmäisestä hyväksymispäivämäärän (8. syyskuuta 2004) ja elokuun 8. päivän 2008 väliseltä ajalta. Tietokannasta löytyi yhteensä 102 leflunomidiin liittyvää tapausselostusta, joista 10 voitiin määrittää tehon puutetta / lääkkeen vaikutuksettomuutta koskeviksi, ja ne kaikki liittyivät Leflunomide Apotexiin. Viisi selostusta oli peräisin Kanadasta ja viisi Yhdysvalloista; Euroopasta ei ollut tullut ilmoituksia. Yhdessä tapausselostuksessa ilmoitettiin tehon puutteesta, mutta tässä tapauksessa valmisteella oli hoidettu lupukseen liittyvää sekamuotoista sidekudossairautta, joka ei ole hyväksytty käyttöaihe. Kuuden tapausselostuksen osalta myyntiluvan haltija toteutti laadunvarmistustarkastuksia, joissa ei havaittu Leflunomide Apotexia koskevia ongelmia. Euroopan viranomaisille toimitetussa vuotuisessa määräaikaaisessa turvallisuuskatsauksessa (tietoja kerätty 27. lokakuuta 2011 saakka) ei havaittu mistään päin maailmaa tulleita ilmoituksia tehon puutteesta, minkä perusteella myyntiluvan haltija katsoi, ettei Leflunomide Apotexin hyöty-riskisuhde ollut muuttunut. Myyntiluvan haltija totesi, etteivät tässä määräaikaaisessa turvallisuuskatsauksessa esitetyt tiedot muuttaneet Leflunomide Apotexin hyöty-riskisuhdetta.

Kaiken kaikkiaan myyntiluvan haltija oli sitä mieltä, että myyntilupahakemuksen tueksi toimitetun keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tulokset on vahvistettu muissa tutkimuksissa, joita Cetero Research ei ole toteuttanut tai analysoinut. Kaikki nämä tutkimukset osoittivat, että Leflunomide Apotex sekä Yhdysvaltojen ja Kanadan vertailuvalmiste ovat hyvin samanlaisia. Näin ollen myyntiluvan haltija totesi, etteivät Cetero Researchin Houstonin toimitiloissa havaitut puutteet vaikuta Leflunomide Apotexin hyöty-riskisuhteeseen.

Lääkevalmistekomitea puolestaan totesi, että Yhdysvaltojen ja Kanadan vertailuvalmisteesta tehdyissä biologista samanarvoisuutta koskevissa tutkimuksissa oli joitakin vähäisiä tutkimusprotokollaan liittyviä laiminlyöntejä. Lääkevalmistekomitea oli samaa mieltä siitä, että rinnakkaisvalmiste on vaikuttavien aineiden ja niiden määrän osalta samanlainen kuin kyseisillä markkinoilla oleva valmiste ja että lääkkeet valmistetaan samassa valmistuspaikassa samalla valmistusmenetelmällä. Näin ollen on todennäköistä, että valmistuksessa käytetään samaa vaikuttavaa ainetta ja samoja apuaineita, vaikka nämä biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset toteutettiin eri lähteistä peräisin olevalla vertailuvalmisteella eikä mitään todisteita esitetty sen vahvistamiseksi, että vertailuvalmiste on varmasti sama kaikissa tutkimuksissa. Yhdysvaltojen ja Kanadan tutkimuksissa, joissa lääkettä otettiin tyhjään mahaan, AUC-, Cmax- ja Tmax-arvot olivat verrattavissa Euroopan tutkimuksessa saatuihin arvoihin, ja myös Euroopan tutkimuksessa lääkettä otettiin tyhjään mahaan. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, ettei muilla kuin EU:n vertailuvalmisteilla toteutettuja biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia voida hyväksyä todisteeksi biologisesta samanarvoisuudesta ja että kaikkia todisteita EU:n ja muiden kuin EU:n valmisteiden samankaltaisuudesta voidaan pitää ainoastaan muita tietoja tukevana.

Vertailevan liukenevuustutkimuksen osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset ovat keskeisiä suun kautta otettavien tablettien biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi. Biologista samanarvoisuutta koskevien ohjeiden mukaan liukenevuustutkimuksia, joissa vertaillaan ehdotettua valmistetta vertailuvalmisteeseen, voidaan toimittaa biologisen samanarvoisuuden tutkimusten tulosten tueksi, jotta voidaan arvioida, onko

valmisteissa silti sellaisia eroja, jotka saattavat olla oleellisia tehon ja turvallisuuden kannalta. Lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka f2-laskelmia ei toimitettu, myyntiluvan haltijan päätelmä sai tukea kahta väliainetta koskevista tutkimuksista. Biologista samanarvoisuutta koskevien uusien ohjeiden mukaan tällaiset tutkimukset on kuitenkin toteutettava ilman pintajännitystä alentavien aineiden lisäämistä ja väliaineen pH-arvoilla 1,2, 4,5 ja 6,8. Lisäksi tutkimuksessa on oltava laadunvalvontamenetelmä. Lääkevalmistekomitea totesi, ettei sille toimitettu tällaisia liukenemistuloksia.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon myyntiluvan haltijan toteuttaman turvallisuusarvioinnin, mutta se toteutti myös erillisen haun EudraVigilance-tietokannasta, josta löytyi 14 tapausta, joissa tehon puute liittyi nimenomaan rinnakkaisvalmisteisiin. Näistä tapauksista kymmenessä Leflunomide Apotexin mahdollinen osallisuus suljettiin pois. Neljästä muusta tapauksesta, joihin Leflunomide Apotex mahdollisesti liittyi, kahdessa oli kyse nivelkivuista ja -turvotuksesta, jotka eivät liittyneet nivelreumaan; yhteen tapaukseen vaikutti myös muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ja yksi viittasi tuumorinekroositekijä alfan estäjien samanaikaiseen käyttöön. Saatavilla olevien turvallisuustietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, ettei merkkejä tehon puuttumisesta havaittu. Vaikka yhtiö ei käsitellyt muita mahdollisia turvallisuussignaaaleja, lääkevalmistekomitea totesi, ettei merkkejä haittavaikutusten lisääntymisestä ollut vertailuvalmisteeseen verrattuna. Tämä perustui uusimman määräaikaisen turvallisuuskatsauksen tietoihin (raportointiaika 28.10.2010–27.10.2011).

Lisäksi lääkevalmistekomitea pani merkille, ettei myyntiluvan haltija suunnitellut uuden biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen toteuttamista, koska se piti toimitettuja lisätietoja riittävinä vahvistamaan niiden EU-hakemuksia varten tehtyjen tutkimusten validiteettiä, joissa Cetero Research oli mukana.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea katsoi, ettei muilla kuin EU:n vertailuvalmisteilla toteutettuja biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia voida hyväksyä todisteeksi biologisesta samanarvoisuudesta ja että kaikkia todisteita EU:n ja muiden kuin EU:n valmisteiden samankaltaisuudesta voidaan pitää ainoastaan muita tietoja tukevana. Näin ollen lääkevalmistekomitea ei pitänyt käytettävissä olevia tietoja riittävinä tukemaan Leflunomide Apotexin EU-valmisteiden ja EU:n vertailuvalmisteiden biologista samanarvoisuutta. Liukenemistestistä toimitettuja tietoja ei pidetty täydellisinä, koska tutkimus toteutettiin pintajännitystä alentavan aineen kanssa ja tehtiin vain vedessä. Tämän vuoksi tutkimuksen painoarvon katsottiin olevan vähäinen. Sitä, että EU:n ja muiden maiden kuin EU:n Leflunomide Apotex -valmisteiden vaikuttavien aineiden koostumukset ovat täysin identtiset ja että niitä valmistetaan samassa valmistuspaikassa samalla valmistusmenetelmällä, voidaan pitää vain tukevana näyttönä. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että koska kliinisen tutkimuksen näytteet eivät ole enää saatavilla, niitä ei voitu analysoida uudelleen alkuperäisten tulosten validiuden tarkistamiseksi. Lääkevalmistekomitea arvioi myös määräaikaisen turvallisuuskatsauksen tiedot, jotka eivät viitanneet turvallisuuteen liittyviin huolenaiheisiin, mutta näiden tietojen perusteella ei voida vahvistaa valmisteiden biologista samanarvoisuutta.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Cetero Researchissa tehtyjen bioanalyttisten tutkimusten toteutuksessa olleet mahdolliset puutteet mitätöivät keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen. Koska myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta tärkeästä keskeisestä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta B050309 saatujen tietojen luotettavuuteen ja oikeellisuuteen liittyi vakavia epäilyjä ja koska luotettavaa nimenomaan Leflunomide Apotexin ja sen EU-vertailuvalmisteiden biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut, lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä päätelmiä Leflunomide Apotexin biologisesta samanarvoisuudesta vertailuvalmisteeseen nähden. Lääkevalmistekomitea katsoi, että aiemmat päätelmät biologisesta samanarvoisuudesta on vahvistettava toistamalla biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus.

Päätelmät ja hyöty-riskisuhde

Kun lääkevalmistekomitea oli arvioinut saatavilla olevat tiedot, sillä oli Cetero Researchin Houstonin toimitiloihin (Texas, Yhdysvallat) tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi edelleen vakavia epäilyksiä myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta tärkeästä keskeisestä biologista samanarvoisuutta

koskevasta tutkimuksesta saatujen tietojen luotettavuudesta ja oikeellisuudesta. Näin ollen – ja koska luotettavaa, nimenomaisesti Leflunomide Apotexin ja sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut – Leflunomide Apotexin hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli myyntilupien peruuttamista siihen saakka, kunnes biologisesta samanarvoisuudesta on saatavilla riittävästi tietoa.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn Leflunomide Apotexin ja muiden kauppanimien osalta
- komitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot antoivat aiheutta epäillä suuresti Leflunomide Apotexin ja muiden kauppanimien sekä sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen liittyvien tietojen luotettavuutta Cetero Researchin toimitiloihin tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi
- komitea katsoi, etteivät myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset riitä poistamaan vakavia epäilyksiä Leflunomide Apotexin ja muiden kauppanimien sekä sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamisesta
- komitea totesi, ettei Leflunomide Apotexin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta voida vahvistaa biologisen samanarvoisuuden osoittamista koskevien vakavien epäilysten vuoksi

komitea suositteli Leflunomide Apotexin ja muiden kauppanimien myyntilupien peruuttamista direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, sillä

- a. hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana
- b. direktiivin 2001/83/EY 10 artiklassa tarkoitettuja hakemusta tukevia tietoja ei voida pitää oikeellisina.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskevat ehdot on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.