

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą

Mokslinės išvados

Leflunomide Apotex (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) informavo Europos vaistų agentūrą (EMA), kad atlikus patikrinimą, iškilo nerimą keliančių klausimų dėl 2005 m. balandžio mėn. – 2010 m. birželio mėn. „Cetero Research“ tyrimų centre Hjustone (Teksasas, JAV) atliktų bioanalizės tyrimų vykdymo tvarkos. Patikrinimo metu nustatyta svarbių tyrimų vykdymo tvarkos trūkumų ir sunkių federalinių teisės aktų pažeidimo atvejų, įskaitant dokumentų klastojimą ir manipuliavimą mėginiais. Tai neturėjo poveikio kitiems „Cetero Research“ tyrimo centrams. Nuspręsta, kad Europos Sąjungoje tai gali turėti poveikį kelių vaistinių preparatų rinkodaros teisėms. EMA, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) inicijavo procedūrą, kad galėtų nustatyti ir įvertinti visų vaistinių preparatų dokumentų rinkinius, kuriuose aprašyti nustatyti laikotarpiai pirmiau minėtame tyrimų centre atlikti tyrimai. 2012 m. rugpjūčio 1 d. Jungtinė Karalystė pradėjo kreiptis procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl nustatytų preparatų, kurių rinkodaros teisės suteiktos taikant nacionalines procedūras. CHMP paprašyta įvertinti, ar Hjustone įsikūrusiame „Cetero Research“ tyrimų centre atliktų bioanalizės tyrimų vykdymo tvarkos trūkumai neturi poveikio susijusių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykiui, ir pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių rinkodaros teisės jau suteiktos ir kurių tyrimai nustatyti laikotarpiais buvo atliekami arba su kuriais susiję mėginiai buvo analizuojami „Cetero Research“, rinkodaros teisių, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šias teises reikėtų palikti galioti.

Leflunomide Actavis sudėtyje yra leflunomido – pirimidino sintezės inhibitoriaus, kuris priskiriamas pagal chemines ir farmakologines savybes labai skirtingų ligos eigą modifikuojančių vaistų nuo reumato grupei. Šis vaistas skirtas vidutinio sunkumo arba sunkios formos aktyviu reumatoidiniu ir psoriazinu artritu sergantiems suaugusiems gydyti. Vienintelis pagrindinis biologinio lygiavertiškumo tyrimas B050309, atliktas paraiškai gauti rinkodaros teisę patvirtinti, buvo palyginamasis, paralelinių grupių, trijų tyrimo atšakų tyrimas, kuriuo siekta palyginti santykinį Leflunomide Apotex 20 mg tablečių ir ES patvirtinto referencinio preparato Arava 20 mg tablečių biologinį įsisavinamumą, jas skiriant nevalgiusiems sveikiems suaugusiems savanoriams. Klinikinė tyrimo dalis buvo atliekama „Gateway Medical Research Inc.“ Sent Čarlze (JAV) 2006 m. sausio ir vasario mėn., o analitinė ir statistinė dalys – atitinkamai „BA Research International LP“ Hjustone (JAV) ir „BA Research International LP“ Ostine (JAV) 2006 m. vasario ir kovo mėn. Visi trys tyrimų centrai tapo „Cetero Research“ dalimi. Leflunomide Apotex tiekiamas 10 ir 20 mg tabletėmis.

Atsakydamas į CHMP parengto klausimų sąrašo klausimus, rinkodaros teisės turėtojas pateikė peržiūrėtą informaciją apie Leflunomide Apotex naudos ir rizikos santykį. Iš pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatų matyti, kad ploto po kreive nuo 0 iki 72 val. (AUC₀₋₇₂) ir didžiausios koncentracijos (C_{max}) 90 % pasikliautinieji intervalai pateko į 80–125 % intervalą, todėl laikytasi nuomonės, jog farmakokinetiniai duomenys patvirtina, kad nevalgius vartojamos Leflunomide Apotex 20 mg tabletės ir referencinio preparato 20 mg tabletės yra biologiškai lygiavertės. Rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad kraujo plazmos mėginių jau nebėra, todėl negalima atlikti pakartotinės duomenų analizės. Kaip papildomą Leflunomide Apotex ir referencinio preparato biologinio lygiavertiškumo įrodymą, rinkodaros teisės turėtojas pateikė JAV, Kanados ir Europos rinkoms skirtų Leflunomide Apotex 10 ir 20 mg tablečių kokybės ir kiekybinės sudėties apžvalgą, laikydamasis nuomonės, kad jos yra identiškos. Be to, visi šioms rinkoms skirti Leflunomide Apotex preparatai gaminami toje pačioje gamybos vietoje, t. y. „Apotex Inc“ Toronte (Kanada), pagal tą patį gamybos procesą. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pateikė išsamius 4 biologinio lygiavertiškumo tyrimų, kurie atlikti siekiant pagrįsti paraišką gauti rinkodaros teisę JAV ir Kanadoje ir kurių metu nevalgius ir pavalgius vartojamas Leflunomide Apotex buvo lyginamas su jo referenciniu preparatu, duomenis. Šie tyrimai buvo atliekami pagal pereinamojo (angl. *cross-over*) tyrimo modelį, numatant 2 savaičių šalinimo (angl. *washout*) etapą tarp tyrimo laikotarpių. Atliekant visus 4 tyrimus, AUC₀₋₇₂ ir C_{max} 90 % pasikliautinieji intervalai pateko į 80–125 % spektrą. Todėl rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, jog farmakokinetiniai duomenys patvirtina, kad nevalgius ir pavalgius vartojamas ES skirtas Leflunomide Apotex yra biologiškai lygiavertis ir JAV, ir Kanadoje patvirtintam referenciniam preparatui. JAV ir Kanadoje

patvirtintų preparatų tyrimai atlikti „Apotex Research Inc.“ Toronte (Kanada). Kadangi Europai skirtas preparato biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatai neprieštarauja JAV ir Kanadoje patvirtintų preparatų tyrimų rezultatams, ypač susijusiems su vaisto koncentracija kraujo plazmoje, rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, kad JAV ir Kanadoje patvirtintų preparatų biologinio lygiavertiškumo tyrimų duomenys patvirtina abiejų sukėlusio ES skirtas preparato biologinio lygiavertiškumo tyrimo duomenis.

Galiausiai rinkodaros teisės turėtojas pateikė palyginamuosius Leflunomide Apotex 10 and 20 mg tablečių bei įvairiose rinkose parduodamų referencinio preparato 10 and 20 mg tablečių tirpumo duomenis, kurie patvirtino rinkodaros teisės turėtojo nuomonę, kad Leflunomide Apotex ir referencinio preparato tirpumo charakteristikos panašios.

Dėl Leflunomide Apotex saugumo charakteristikų, rinkodaros teisės turėtojas atliko paiešką savo visuotinio farmakologinio budrumo duomenų bazėje, kurioje užregistruoti visi su leflunomidu susiję pranešimai apie pavienius atvejus, gauti nuo Leflunomide Apotex pirmos rinkodaros teisės suteikimo datos (2004 m. rugsėjo 8 d.) iki 2012 m. rugpjūčio 8 d., siekdamas nustatyti nepakankamo vaisto poveikio ir (arba) vaisto neveiksmingumo atvejus. Nustatyti 102 su leflunomidu susiję pranešimai, iš kurių 10 būtų galima priskirti prie pranešimų apie nepakankamą vaisto poveikį ir (arba) vaisto neveiksmingumą; visi jie buvo susiję su Leflunomide Apotex. Penki pranešimai gauti iš Kanados ir penki – iš JAV; iš Europos tokių pranešimų negauta. Viena pranešime aprašytas nepakankamo vaisto veiksmingumo atvejis; Leflunomide Apotex buvo gydoma vilkligė – mišri jungiamojo audinio liga, kuri nėra patvirtinta šio vaisto indikacija. Dėl šešių iš šių pranešimų, rinkodaros teisės turėtojas atliko kokybės užtikrinimo tyrimus ir nenustatė jokių su Leflunomide Apotex susijusių problemų. Iš ES valdžios institucijoms pateikto metinio periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PSUR) (jame pateikti iki 2011 m. spalio 27 d. sukaupti duomenys) matyti, kad pasauliniu mastu nebuvo gauta nė vieno pranešimo apie nepakankamą vaisto veiksmingumą, todėl rinkodaros teisės turėtojas priėjo prie išvados, kad Leflunomide Apotex naudos ir rizikos santykis nepasikeitė. Rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, kad dėl šiame PSUR aprašytų duomenų Leflunomide Apotex naudos ir rizikos santykis nepasikeitė.

Taigi, rinkodaros teisės turėtojas pareiškė manantis, kad kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pateikto pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo rezultatus patvirtina kiti tyrimai, kurie buvo atliekami ir analizuojami ne „Cetero Research“; visi šie rezultatai patvirtino, kad Leflunomide Apotex labai panašus į JAV ir Kanadoje patvirtintą referencinį preparatą. Todėl rinkodaros teisės turėtojas priėjo prie išvados, kad „Cetero Research“ tyrimų centre Hjustone nustatyti trūkumai neturi poveikio Leflunomide Apotex naudos ir rizikos santykiui.

CHMP susipažino su JAV ir Kanadoje patvirtinto preparato biologinio lygiavertiškumo tyrimų duomenimis ir nustatė kelis nedidelius protokolo pažeidimus. CHMP sutiko, kad pagal kokybinę ir kiekybinę sudėtį generinis preparatas yra toks pat, kaip minėtoms rinkoms skirtas preparatas, ir kad šie preparatai gaminami toje pačioje gamybos vietoje pagal tą patį gamybos procesą. Todėl tikėtina, kad naudojamos tokios pat kokybės veiklios ir pagalbinės medžiagos, nors šie biologinio lygiavertiškumo tyrimai buvo atliekami naudojant skirtingus referencinio preparato šaltinius ir nebuvo pateikta įrodymų, kad visų tyrimų metu iš tiesų naudotas tas pats referencinis preparatas. JAV ir Kanadoje patvirtinto ir nevalgius vartoto preparato tyrimų metu gautos AUC, C_{max} ir laiko iki didžiausios koncentracijos susidarymo (T_{max}) vertės buvo panašios į gautas atliekant Europai skirtas preparato tyrimą, kuriame pacientai taip pat vaistą vartojo nevalgę. Tačiau CHMP pareiškė, kad biologinio lygiavertiškumo tyrimai, kuriuos atliekant naudotas ne ES patvirtintas referencinis preparatas, nepriimtini kaip biologinio lygiavertiškumo įrodymai ir kad visi ES skirtas preparato ir ne ES patvirtinto preparato panašumo įrodymai gali būti vertinami tik kaip papildomi duomenys.

Dėl palyginamųjų tirpumo tyrimų, CHMP laikėsi nuomonės, kad biologinio lygiavertiškumo tyrimai turi lemiamą įtaką siekiant įrodyti geriamųjų tablečių biologinį lygiavertiškumą. Remiantis biologinio lygiavertiškumo vertinimo gairėmis, tirpumo tyrimus, kurie atliekami siekiant palyginti pasiūlytą preparatą su referenciniu preparatu, galima pateikti kaip papildomus duomenis biologinio lygiavertiškumo tyrimų rezultatams patvirtinti, kad būtų galima įvertinti, ar preparatai nesiskiria dar kuo nors, kas gali turėti įtaką jų veiksmingumui ir saugumui. CHMP atkreipė dėmesį, kad nors panašumo

faktoriaus f2 skaičiavimai nepateikti, rinkodaros teisės turėtojo išvadai buvo pritarta, atsižvelgiant į tyrimus su dviem terpėmis. Tačiau, vadovaujantis naujomis biologinio lygiavertiškumo tyrimo gairėmis, tokie tyrimai turėtų būti atliekami nenaudojant paviršinio aktyvumo medžiagų, naudojant 1,2, 4,5, 6,8 pH terpes ir taikant kokybės kontrolės metodą. CHMP atkreipė dėmesį, kad tokių tirpumo tyrimų rezultatų nepateikta.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo atliktą saugumo vertinimą, tačiau savarankiškai atliko paiešką duomenų bazėje *EudraVigilance* ir nustatė 14 su nepakankamu generinių preparatų veiksmingumu susijusių atvejų. Dešimčia iš šių atvejų galima sąsaja su Leflunomide Apotex atvesta. Dviem iš keturių likusių atvejų, kuriuos galbūt būtų galima susieti su Leflunomide Apotex, pacientams buvo nustatyta su reumatoidiniu artritu nesusijusi artralgija ir sąnarių patinimas; dar vienu atveju buvo nustatytas iškraipantysis veiksnys, t. y. pacientas tuo pat metu vartojo kitus vaistus, o paskutiniu atveju pacientas tikriausiai kartu vartojo tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) alfa inhibitorius. Todėl atsižvelgdamas į turimus saugumo duomenis, CHMP laikėsi nuomonės, kad nepakankamo veiksmingumo požymių nenustatyta. Nors bendrovė neaptarė jokių kitų galimų nerimą dėl saugumo keliančių požymių, CHMP pripažino, kad, atsižvelgiant į naujausią PSUR (ataskaitinis laikotarpis – 2010 m. spalio 28 d. – 2011 m. spalio 27 d.) pateiktus duomenis, nėra jokių požymių, kad vaistas sukeltų daugiau nepageidaujamų reiškinių, nei referencinis preparatas.

Galiausiai CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad rinkodaros teisės turėtojas nenumato atlikti naujo biologinio lygiavertiškumo tyrimo, nes laikosi nuomonės, kad pateiktų duomenų pakanka su „Cetero Research“ susijusių tyrimų, kurie pateikti kartu su paraiškomis gauti rinkodaros ES teisę, pagrįstumui patvirtinti.

Apskritai CHMP pareiškė, kad biologinio lygiavertiškumo tyrimai, kuriuos atliekant naudotas ne ES patvirtintas referencinis preparatas, nepriimtini kaip biologinio lygiavertiškumo įrodymai ir kad visi ES skirti preparatai ir ne ES patvirtinti preparatai panašumo įrodymai gali būti vertinami tik kaip papildomi duomenys. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad turimų duomenų nepakanka ES skirtam Leflunomide Apotex preparato biologiniam lygiavertiškumui ES patvirtintam referenciniam preparatui patvirtinti. Nuspręsta, kad pateikti tirpumo tyrimų duomenys neišsamūs, nes jie atlikti tik vandenyje ir naudojant paviršinio aktyvumo medžiagą, todėl laikytasi nuomonės, kad šie duomenys nėra labai vertingi. Tai, kad ES skirtų ir ne ES patvirtintų Leflunomide Apotex preparatų kokybinė sudėtis visiškai tokia pati ir kad šie preparatai gaminami toje pačioje gamybos vietoje pagal tą patį gamybos procesą, galima vertinti tik kaip papildomus įrodymus. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad nesant su klinikiniu tyrimu susijusių mėginių, nebuvo galimybės atlikti pakartotinės jų analizės pirminių išvadų pagrįstumui patikrinti.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį į PSUR duomenis, kurie nesukėlė jokių nerimą keliančių klausimų dėl vaisto saugumo, tačiau nusprendė, kad jų nepakanka preparato biologiniam lygiavertiškumui patvirtinti.

Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad dėl galimų „Cetero Research“ tyrimų centre atliktų bioanalizės tyrimų vykdymo tvarkos trūkumų pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo duomenys yra niekiniai. Todėl, atsižvelgdamas į rimtas abejones dėl kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pateikto itin svarbaus pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo 2005-980 duomenų patikimumo ir teisingumo ir nesant patikimo biologinio lygiavertiškumo tyrimo, kuris patvirtintų, kad Leflunomide Apotex biologiškai lygiavertis ES patvirtintam referenciniam preparatui, CHMP negalėjo padaryti išvadų dėl Leflunomide Apotex biologinio lygiavertiškumo. CHMP laikėsi nuomonės, kad ankstesnės išvados dėl biologinio lygiavertiškumo reikės patvirtinti pakartotiniu biologinio lygiavertiškumo tyrimu.

Bendroji išvada bei naudos ir rizikos santykis

Dėl „Cetero Research“ tyrimo centre Hjustone (Teksasas, JAV) atlikto patikrinimo metu nustatytų faktų, įvertinus turimus duomenis, CHMP vis tik liko rimtų abejonių dėl kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pateikto itin svarbaus pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo duomenų patikimumo ir teisingumo. Dėl šios priežasties ir nesant patikimo biologinio lygiavertiškumo tyrimo, kuris patvirtintų, kad Leflunomide Apotex biologiškai lygiavertis ES patvirtintam referenciniam preparatui, Leflunomide Apotex naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

Todėl CHMP rekomendavo sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą, kol bus gauti atitinkami biologinio lygiavertiškumo tyrimų duomenys.

Pagrindas sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą

Kadangi

- komitetas apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Leflunomide Apotex ir susijusių pavadinimų;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į nerimą keliančius klausimus dėl duomenų patikimumo, kurių iškilo dėl „Cetero Research“ tyrimų centro patikrinimo metu nustatytų faktų, turimi duomenys kelia rimtų abejonių dėl Leflunomide Apotex ir susijusių pavadinimų vaistų biologinio lygiavertiškumo ES patvirtintam referenciniam preparatui įrodymų;
- komitetas pareiškė manantis, kad rinkodaros teisės turėtojo pateiktų atsakymų nepakanka siekiant išsklaidyti rimtas abejones dėl Leflunomide Apotex ir susijusių pavadinimų biologinio lygiavertiškumo ES patvirtintam referenciniam preparatui įrodymų;
- komitetas laikosi nuomonės, kad atsižvelgiant į rimtas abejones, susijusias su biologinio lygiavertiškumo įrodymais, negalima patvirtinti Leflunomide Apotex ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykio.

Taigi, komitetas rekomendavo sustabdyti Leflunomide Apotex ir susijusių pavadinimų rinkodaros teisių galiojimą, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, nes:

- a. minėtų vaistų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu, o
- b. išsamių duomenų, kurie pateikti kartu su paraiška, kaip nurodyta Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje, negalima laikyti teisingais.

Sustabdyto rinkodaros teisių galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos CHMP nuomonės III priede.