

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību apturēšanai

Zinātniskie secinājumi

Leflunomide Apotex (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

ASV Pārtikas un zāļu pārvalde informēja Eiropas Zāļu aģentūru, ka pēc pārbaudes radušās bažas par to, kā uzņēmuma *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) tika veikti bioanalītiskie pētījumi laika posmā no 2005. gada aprīļa līdz 2010. gada jūnijam. Pārbaudē tika konstatēti nopietni pārkāpumi un federālo noteikumu pārkāpumi, tostarp dokumentu falsifikācija un paraugu viltošana. Citas *Cetero Research* filiāles nebija iesaistītas. Eiropas Savienībā uzskatīja, ka tas potenciāli varētu ietekmēt vairāku zāļu reģistrācijas apliecības. EMA, CMD(h) un CHMP uzsāka procesu, lai noteiktu un izvērtētu visas zāļu dokumentācijas, kurās ietverti pētījumi, kas veikti iepriekš minētajā filiālē konkrētajā laika periodā. 2012. gada 1. augustā Apvienotā Karaliste ierosināja valstu procedūrās reģistrēto identificēto zāļu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. CHMP tika pieprasīts izvērtēt, vai *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) veikto bioanalītisko pētījumu trūkumi ietekmē attiecīgo zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības reģistrētajām zālēm, kuru gadījumā attiecīgajā laika periodā *Cetero Research* ir veikti pētījumi vai paraugu analīzes, ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatceļ.

Leflunomide Apotex sastāvā ir leflunomīds, pirimidīna sintēzes inhibitors, kas pieder DMARD (slimību modificējošas pretreimatisma zāles) zāļu grupai, kas ķīmiski un farmakoloģiski ir ļoti neviendabīga. Tās lieto, lai pieaugušajiem ārstētu aktīvu, vidēji smagu līdz smagu reimatoīdu artrītu un psoriātisku artrītu. Lai pamatotu zāļu reģistrācijas apliecības pieteikumu, tika veikts viens galvenais bioekvivalences pētījums Nr. B050309, kas bija salīdzinošs, paralēls, trīs grupu pētījums, lai salīdzinātu *Leflunomide Apotex* 20 mg tablešu relatīvo biopieejamību ar atsauces zālēm Eiropas Savienībā *Arava* 20 mg tabletēm veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, lietojot tās tukšā dūšā. Klīnisko pētījumu fāze tika veikta 2006. gadā no janvāra līdz februārim *Gateway Medical Research Inc.* Sentčārlzā (ASV), bet analītisko fāzi veica *BA Research International LP* Hjūstonā (ASV) un statistikas fāzi veica *BA Research International LP* Ostinā (ASV) 2006. gadā no februāra līdz martam. Visas trīs iestādes tika iekļautas *Cetero Research*. *Leflunomide Apotex* pieejamas 10 mg un 20 mg tabletēs.

Atbildot uz CHMP sagatavoto jautājumu sarakstu, MAH iesniedza pārskatu par *Leflunomide Apotex* ieguvumu un riska attiecību. Galvenā bioekvivalences pētījuma rezultāti parādīja, ka 90 % ticamības intervālī AUC₀₋₇₂ un C_{max} gadījumā bija robežās no 80 % līdz 125 %, un tādēļ tika uzskatīts, ka farmakokinētiskie dati liecina, ka *Leflunomide Apotex* 20 mg tabletes un atsauces zāļu 20 mg tabletes, lietojot tukšā dūšā, ir bioekvivalentas. MAH paziņoja, ka plazmas paraugi vairs nav pieejami, tādēļ atkārtota datu analīze nav iespējama. Kā nākamo pierādījumu *Leflunomide Apotex* bioekvivalencei atsauces zālēm MAH iesniedza pārskatu par kvalitatīvo un kvantitatīvo 10 mg un 20 mg tablešu sastāvu, kas paredzētas ASV, Kanādas un Eiropas tirgum, uzskatot tās par identiskām. Turklāt visas *Leflunomide Apotex* zāles šiem tirgiem ražo vienā ražotnē – *Apotex Inc.*, Toronto (Kanādā) saskaņā ar vienādām ražošanas metodēm. MAH arī iesniedza četru bioekvivalences pētījumu datus, kas veikti, lai pamatotu zāļu reģistrācijas apliecības pieteikumu Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā, kuros salīdzināja *Leflunomide Apotex* ar atsauces zālēm gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Tie bija krusteniski pētījumi ar divu nedēļu pārtraukumu starp pētījuma periodiem. Visos četros pētījumos 90 % ticamības intervāls AUC₀₋₇₂ un C_{max} gadījumā bija robežās no 80 % līdz 125 %. Tādēļ MAH uzskatīja, ka farmakokinētiskie dati parāda Eiropas Savienības *Leflunomide Apotex* bioekvivalenci gan ASV, gan Kanādas atsauces zālēm, lietojot tās gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Pētījumus ar ASV un Kanādas zālēm veica *Apotex Research Inc.*, Toronto, Kanādā. Tā kā bioekvivalences pētījuma rezultāti Eiropas zālēm saskan ar ASV un Kanādas zāļu rezultātiem, jo īpaši attiecībā uz rezultātiem, kas saistīti ar līmeni asins plazmā, MAH uzskatīja šos ASV un Kanādas bioekvivalences datus par apstiprinājumu datiem no apstrīdāmā ES bioekvivalences pētījuma.

Visbeidzot, MAH iesniedza salīdzinošus *Leflunomide Apotex* 10 mg un 20 mg tablešu un dažādu tirgu atsauces zāļu 10 mg un 20 mg tablešu šķīdības aprakstus, kas apstiprina MAH uzskatu, ka šķīdības profili *Leflunomide Apotex* un atsauces zālēm ir līdzīgi.

Attiecībā uz *Leflunomide Apotex* drošuma profilu MAH uzrādīja meklējumu pēc zāļu iedarbības trūkuma/zāļu neefektivitātes visos gadījumu aprakstos, kuros minēts leflunomīds MAH globālajā farmakovigilances datu bāzē, sākot no *Leflunomide Apotex* pirmo zāļu reģistrācijas datuma (2004. gada 8. septembrī) līdz 2012. gada 8. augustam. Tika konstatēti 102 gadījumu apraksti, saistīti ar leflunomīdu, no tiem 10 gadījumu apraksti, turklāt tie visi saistīti ar *Leflunomide Apotex*, kuros varētu novērot iedarbības trūkumu/ zāļu neefektivitāti. Pieci ziņojumi bija no Kanādas un pieci no ASV, no Eiropas nebija neviena. Vienā gadījuma aprakstā tika ziņots par efektivitātes trūkumu, lietojot šīs zāles vilkēdes/jauktas sistēmas saistaudu slimības gadījumā, kas nav apstiprināta lietošanas indikācija. Sešu ziņojumu gadījumā kvalitātes garantijas izpēti vadīja MAH un *Leflunomide Apotex* sakarā problēmas nekonstatēja. Ikgadējā PSUR (iekļauti dati līdz 2011. gada 27. oktobrim), kas tika iesniegts Eiropas iestādēm, netika konstatēti globāli gadījumu apraksti par efektivitātes trūkumu, tādēļ MAH secināja, ka *Leflunomide Apotex* ieguvumu un riska attiecībā izmaiņu nebija. MAH uzskatīja, ka šajā PSUR aprakstītie dati neietekmēja *Leflunomide Apotex* ieguvumu un riska attiecību.

Noslēgumā MAH uzskatīja, ka galvenā bioekvivalences pētījuma rezultātus, kas pamato zāļu reģistrācijas apliecības pieteikumu, apstiprina citi pētījumi, kas netika veikti un analizēti *Cetero Research*, un tie visi uzrādīja izteiktu līdzības pakāpi *Leflunomide Apotex* un ASV un Kanādas atsauces zālēm. Tādēļ MAH secināja, ka *Cetero Research* Hjūstonas filiālē konstatētie trūkumi neietekmē *Leflunomide Apotex* ieguvumu un riska attiecību.

CHMP ņēma vērā bioekvivalences pētījuma ar ASV un Kanādas zālēm datus un konstatēja dažus nelielus protokola pārkāpumus. CHMP atzina, ka ģenēriskā zāļu forma ir kvalitatīvi un kvantitatīvi vienāda attiecīgajos tirgos un šīs zāles ražo vienā ražotnē, izmantojot tādu pašu ražošanas metodi. Tādēļ ir ticams, ka tiek izmantota tādas pašas kvalitātes aktīvā viela un palīgvielas, lai gan šos bioekvivalences pētījumus veica, izmantojot atšķirīgus atsauces zāļu avotus un netika uzrādīts pierādījums, lai apstiprinātu, vai atsauces zāles visos pētījumos patiesi ir vienādas. AUC, C_{max} un T_{max} rādītāji ASV un Kanādas pētījumos, lietojot zāles tukšā dūšā, bija salīdzināmi ar vērtībām, kas iegūtas Eiropas pētījumā, kas arī bija veikts, lietojot zāles tukšā dūšā. Tomēr CHMP paziņoja, ka bioekvivalences pētījumus, kas nav veikti ar ES atsauces zālēm, nevar pieņemt kā pierādījumu bioekvivalencei un jebkuru līdzību starp Eiropas Savienības un ne Eiropas Savienības zālēm var uzskatīt tikai par papildu informāciju.

Attiecībā uz salīdzinošo šķīdības pārbaudi CHMP uzskatīja, ka bioekvivalences pētījumiem ir izšķirīga nozīme, lai pierādītu iekšķīgi lietojamu tablešu bioekvivalenci. Saskaņā ar bioekvivalences vadlīnijām pētījumi par zāļu šķīdību, kuros salīdzina kādas noteiktas zāles ar atsauces zālēm, var tikt iesniegti, lai papildinātu bioekvivalences pētījumu rezultātus un novērtētu, vai starp zāļu formām varētu tomēr būt kāda atšķirība, kas varētu būt nozīmīga efektivitātei un drošumam. CHMP ņēma vērā, ka neskatoties uz to, ka f2 aprēķini netika iesniegti, MAH secinājums tika apstiprināts, pamatojoties uz pētījumiem divās vidēs. Taču saskaņā ar jaunajām bioekvivalences vadlīnijām šie pētījumi ir jāveic, nepievienojot papildu surfaktantus, 1,2, 4,5, 6,8 pH vidēs un izmantojot kvalitātes kontroles metodi. CHMP ņēma vērā, ka šādi šķīdības rezultāti netika nodrošināti.

CHMP atzīmēja arī MAH veikto drošuma novērtējumu, bet veica arī atsevišķu meklēšanu *EudraVigilance* datu bāzē, konstatējot 14 gadījumus, kuros īpaši ģenēriskajām zālēm novērots efektivitātes trūkums. *Leflunomide Apotex* iespējamā iesaiste tika izslēgta desmit gadījumos. Atlikušie četri gadījumi, iespējams, attiecināmi uz *Leflunomide Apotex*, un divos no tiem novēroja ar reimatoīdo artrītu (RA) nesaistītu artraģģiju un pietūkumu locītavās, vienā gadījumā analīzi apgrūtināja vienlaicīga citu zāļu lietošana, bet pēdējā gadījumā varēja būt vienlaicīga TNF-alfa inhibitoru lietošanas ietekme. Pamatojoties uz pieejamiem datiem par drošumu, CHMP uzskatīja, ka norādes par efektivitātes trūkumu nav konstatētas. Lai gan uzņēmums neiztirzāja jebkādas citas

norādes par drošumu, *CHMP* atzina, ka pamatojoties uz pēdējiem *PSUR* (ziņošanas periods no 28.10.2010. līdz 27.10.2011.) datiem, salīdzinājumā ar atsaucēs zālēm, nav norāžu par palielinātu nevēlamo blakusparādību iespējamību.

Noslēgumā *CHMP* norādīja, ka *MAH* neplānoja veikt jaunu bioekvivalences pētījumu, jo tika uzskatīts, ka iesniegtie papildu dati ir pietiekami, lai apstiprinātu pētījumu ticamību ES pieteikumiem, kuru gadījumā bija iesaistīts *Cetero Research*.

Kopumā *CHMP* paziņoja, ka bioekvivalences pētījumus, kas veikti ne ar ES atsaucēs zālēm, nevar pieņemt kā pierādījumu bioekvivalencei un jebkuru līdzību starp Eiropas Savienības un ne Eiropas Savienības zālēm var uzskatīt tikai par papildu informāciju. Tādēļ *CHMP* neuzskatīja pieejamos datus par pietiekamiem, lai pamatotu *Leflunomide Apotex* ES zāļu formas bioekvivalenci ES atsaucēs zālēm. Iesniegtos šķīdības pārbaudes datus neuzskatīja par pilnīgiem, jo tās veica, lietojot surfaktantu un tikai ūdenī, tādēļ tās vērtība uzskatāma par ierobežotu. Fakts, ka kvalitatīvais *Leflunomide Apotex* zāļu sastāvs Eiropas Savienībā un ārpus Eiropas Savienības ir pilnīgi identisks un zāles ražo vienā ražotnē, izmantojot tādu pašu ražošanas metodi, var tikt uzskatīts tikai par papildu pierādījumu. *CHMP* arī norādīja, ka paraugu nepieejamības dēļ nav iespējams veikt atkārtotu klīniskā pētījuma paraugu analīzi, lai pārbaudītu sākotnēji iegūto datu ticamību. *CHMP* arī ņēma vērā *PSUR* datus, kas nenorādīja uz jebkādam bažām par drošumu, lai gan tie nav pietiekami, lai apstiprinātu zāļu bioekvivalenci.

Noslēgumā *CHMP* uzskatīja, ka iespējamie trūkumi *Cetero Research* filiālē veiktajos bioanalītiskajos pētījumos galveno bioekvivalences pētījumu padara par nederīgu. Tādēļ, ņemot vērā nopietnās šaubas par nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma Nr. B050309 datu, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju, ticamību un precizitāti, kā arī ticama bioekvivalences pētījuma, kas īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Leflunomide Apotex* bioekvivalenci ES atsaucēs zālēm, neesamību, *CHMP* nevarēja izdarīt secinājumus par *Leflunomide Apotex* bioekvivalenci. *CHMP* uzskatīja, ka iepriekšējie secinājumi par bioekvivalenci būs jāapstiprina, atkārtojot bioekvivalences pētījumu.

Vispārējs secinājums un ieguvumu un riska attiecība

Pēc pieejamo datu izvērtēšanas *CHMP* joprojām bija nopietnas šaubas saistībā ar pārbaudes konstatējumiem *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV), kas saistīti ar to nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju. Šā iemesla dēļ, kā arī tāpēc, ka nav ticama bioekvivalences pētījuma, kas būtu īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Leflunomide Apotex* bioekvivalenci tās ES atsaucēs zālēm, *Leflunomide Apotex* ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu.

Tādēļ *CHMP* ieteica apturēt reģistrācijas apliecības, līdz tiek darīti pieejami atbilstoši bioekvivalences dati.

Pamatojums reģistrācijas apliecību apturēšanai

Tā kā

- Komiteja izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru *Leflunomide Apotex* un sinonīmisku nosaukumu zālēm;
- Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati rada nopietnas bažas attiecībā uz pierādījumu par *Leflunomide Apotex* un sinonīmisku nosaukumu zāļu bioekvivalenci ES atsaucēs zālēm, ņemot vērā bažas par datu ticamību, kas radušās pēc *Cetero Research* filiālē pārbaudes laikā iegūtajiem datiem;
- Komiteja uzskatīja, ka *MAH* atbildes nav pietiekamas, lai atspēkotu nopietnās šaubas par *Leflunomide Apotex* un sinonīmisku nosaukumu zāļu bioekvivalences pierādījumu ES atsaucēs zālēm;

- Komiteja uzskata, ka ņemot vērā nopietnās šaubas par bioekvivalences pierādījumu, *Leflunomide Apotex* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība nevar tikt apstiprināta.

Tā rezultātā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja ieteica apturēt *Leflunomide Apotex* un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības, jo:

- a. ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu un;
- b. datus, kas pamato pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu nevar uzskatīt par korektiem.

Reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanas nosacījumi ir izklāstīti *CHMP* atzinuma III pielikumā.