

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Leflunomide Apotex (zie bijlage I)

De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft het Europees Geneesmiddelenbureau ervan op de hoogte gesteld dat er na een inspectie zorgen zijn gerezen over de uitvoering van bioanalytische onderzoeken die in de periode van april 2005 tot juni 2010 zijn uitgevoerd door de faciliteiten van Cetero Research in Houston (Texas, VS). Bij de inspectie werden belangrijke gevallen van fouten en overtredingen van de federale regelgeving vastgesteld, waaronder vervalsing van documenten en manipulatie van monsters. Bij andere locaties van Cetero Research was daarvan geen sprake. In de Europese Unie werd geoordeeld dat dit mogelijk van invloed kan zijn op de handelsvergunningen van een aantal geneesmiddelen. Het EMA, de CMD(h) en het CHMP startten een proces ter vaststelling en beoordeling van alle geneesmiddeldossiers waarin onderzoeken worden beschreven die zijn uitgevoerd op de bovengenoemde faciliteit tijdens de betreffende tijdsperiode. Op 1 augustus 2012 zette het Verenigd Koninkrijk een verwijzingsprocedure in gang krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de betreffende nationaal goedgekeurde geneesmiddelen. Het CHMP werd verzocht te beoordelen of de tekortkomingen in de uitvoering van de door de Cetero Research-faciliteiten in Houston (Texas, VS) uitgevoerde bioanalytische onderzoeken van invloed zijn op de baten/risicoverhoudingen van de betreffende geneesmiddelen en om advies te geven over de vraag of de handelsvergunningen voor de goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor onderzoeken zijn uitgevoerd of monsters zijn geanalyseerd door Cetero Research tijdens de betreffende tijdsperiode moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Leflunomide Apotex bevat leflunomide, een pyrimidinesyntheseremmer die behoort tot de geneesmiddelenklasse van de DMARD's (disease-modifying antirheumatic drug, een antireumaticum), een chemisch en farmacologisch gezien zeer heterogene geneesmiddelenklasse. Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met actieve, matige tot ernstige reumatoïde arthritis en artritis psoriatica. Het enkelvoudige centrale bio-equivalentieonderzoek B050309 dat werd uitgevoerd ter ondersteuning van de aanvraag voor een handelsvergunning was een vergelijkend, parallel, driearmig onderzoek waarin de relatieve biologische beschikbaarheid van Leflunomide Apotex-tabletten van 20 mg werd vergeleken met die van het EU-referentiemiddel Arava-tabletten van 20 mg bij gezonde volwassen vrijwilligers in nuchtere toestand. De klinische fase van het onderzoek werd uitgevoerd in januari en februari 2006 bij Gateway Medical Research Inc. in St. Charles (VS), terwijl de analytische fase werd uitgevoerd bij BA Research International LP in Houston (VS) en de statistische fase werd uitgevoerd bij BA Research International LP in Austin (VS) in februari en maart 2006. Alle drie de faciliteiten werden onderdeel van Cetero Research. Leflunomide Apotex is verkrijgbaar in de vorm van tabletten van 10 mg en 20 mg.

In reactie op de vragenlijst van het CHMP diende de houder van de handelsvergunning een beoordeling in van de baten/risicoverhouding van Leflunomide Apotex. Uit de resultaten van het centrale bio-equivalentieonderzoek bleek dat de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor AUC_{0-72} en C_{max} binnen de grenswaarden van 80% tot 125% lagen en daarom werd geoordeeld dat de farmacokinetische gegevens aantoonden dat de Leflunomide Apotex-tabletten van 20 mg en de tabletten van 20 mg van het referentiemiddel bio-equivalent waren in nuchtere toestand. De houder van de handelsvergunning verklaarde dat er geen plasmamonsters meer beschikbaar zijn en dat heranalyse van de gegevens daarom niet mogelijk is. Als extra bewijs voor de bio-equivalentie van Leflunomide Apotex ten opzichte van het referentiemiddel legde de houder van de handelsvergunning een overzicht over van de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de tabletten van 10 en 20 mg die zijn bestemd voor de Amerikaanse, Canadese en Europese markt, waarin ze als identiek werden beschouwd. Daarnaast worden alle Leflunomide Apotex-geneesmiddelen voor deze markten geproduceerd op dezelfde productielocatie, namelijk Apotex Inc., Toronto (Canada), volgens hetzelfde productieproces. De houder van de handelsvergunning verstrekke ook details van 4 bio-equivalentieonderzoeken die werden uitgevoerd ter ondersteuning van de aanvraag voor de handelsvergunning in de Verenigde Staten en Canada en waarin

Leflunomide Apotex werd vergeleken met het referentiemiddel in nuchtere en gevoede toestand. De onderzoeken hadden een gekruiste opzet met een klaringsperiode van 2 weken tussen de onderzoeksperiodes. In alle vier de onderzoeken lagen de 90%-betrouwbaarheidsintervallen voor AUC_{0-72} en C_{max} tussen de grenswaarden van 80% tot 125%. De houder van de handelsvergunning was daarom van oordeel dat de farmacokinetische gegevens aantonen dat de EU-uitvoering van Leflunomide Apotex bio-equivalent is aan zowel de Amerikaanse als de Canadese referentiemiddelen in nuchtere en gevoede toestand. De onderzoeken met de Amerikaanse en Canadese middelen werden uitgevoerd door Apotex Research Inc., Toronto, Canada. Aangezien de resultaten van het bio-equivalentieonderzoek voor het Europese middel overeenstemmen met de resultaten voor de Amerikaanse en Canadese middelen, in het bijzonder met betrekking tot de bloedplasma-spiegelresultaten, was de houder van de handelsvergunning van oordeel dat de Amerikaanse en Canadese bio-equivalentiegegevens de gegevens van het betreffende EU-bio-equivalentieonderzoek ondersteunen.

Ten slotte verstrekten de houder van de handelsvergunning vergelijkende oplosbaarheidsprofielen tussen Leflunomide Apotex-tabletten van 10 en 20 mg en tabletten van het referentiemiddel van 10 en 20 mg van verscheidene markten, die de mening van de houder van de handelsvergunning ondersteunden dat de oplosbaarheidsprofielen van Leflunomide Apotex en het referentiemiddel vergelijkbaar zijn.

Met betrekking tot het veiligheidsprofiel van Leflunomide Apotex voerde de houder van de handelsvergunning een zoekopdracht uit naar onvoldoende effect/ineffectief geneesmiddel in alle case-reports voor leflunomide in de wereldwijde databank inzake geneesmiddelenbewaking van de houder van de handelsvergunning vanaf de datum van de eerste goedkeuring van Leflunomide Apotex (8 september 2004) tot 8 augustus 2012. Er werden 102 case-reports gevonden die verband hielden met leflunomide, waarvan er bij 10 sprake was van onvoldoende effect/ineffectief geneesmiddel, allemaal in verband met Leflunomide Apotex. 5 meldingen waren afkomstig uit Canada, 5 uit de VS en geen uit Europa. In één case-report werd onvoldoende werkzaamheid gemeld bij toepassing van het middel voor lupus en mixed connective tissue disease (MCTS), wat geen goedgekeurde indicatie is. Voor zes van de meldingen werden door de houder van de handelsvergunning kwaliteitsbewakingsonderzoeken uitgevoerd en er werden geen problemen met Leflunomide Apotex vastgesteld. Uit de bij de Europese instanties ingediende jaarlijkse PSUR (afsluitingsdatum voor het verzamelen van gegevens (data lock point): 27 oktober 2011) kwamen geen wereldwijd gemelde gevallen van onvoldoende werkzaamheid naar voren en de houder van de handelsvergunning concludeerde daarom dat de baten/risicoverhouding van Leflunomide Apotex niet was veranderd. De houder van de handelsvergunning was van oordeel dat de in deze PSUR beschreven gegevens geen verandering van de baten/risicoverhouding van Leflunomide Apotex betekenden.

Samenvattend kan worden gesteld dat de houder van de handelsvergunning van mening was dat de resultaten van het centrale bio-equivalentieonderzoek ter ondersteuning van de aanvraag voor de handelsvergunning worden bevestigd door de andere onderzoeken die niet zijn uitgevoerd bij of geanalyseerd door Cetero Research. Uit al deze resultaten bleek namelijk dat er sprake was van een hoge mate van overeenkomst tussen Leflunomide Apotex en het Amerikaanse en Canadese referentiemiddel. De houder van de handelsvergunning concludeerde daarom dat de tekortkomingen die waren vastgesteld bij de Cetero Research-faciliteit in Houston niet van invloed zijn op de baten/risicoverhouding van Leflunomide Apotex.

Het CHMP nam kennis van de gegevens van de met het Amerikaanse en Canadese middel uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken en stelde enkele kleine overtredingen van het protocol vast. Het CHMP besloot dat de generieke formulering kwalitatief en kwantitatief hetzelfde is voor de genoemde markten en dat de middelen worden geproduceerd op dezelfde productielocatie, volgens hetzelfde productieproces. Het is daarom aannemelijk dat werkzame stof en hulpstoffen van dezelfde kwaliteit worden gebruikt, hoewel deze bio-equivalentieonderzoeken werden uitgevoerd met verschillende bronnen van het referentiemiddel en er geen aanwijzingen werden overgelegd die bevestigen dat het referentiemiddel inderdaad in alle onderzoeken hetzelfde is. De AUC , C_{max}

en $T_{\max}$ van de Amerikaanse en Canadese, in nuchtere toestand uitgevoerde onderzoeken waren vergelijkbaar met de waarden uit het Europese onderzoek, dat ook in nuchtere toestand werd uitgevoerd. Het CHMP verklaarde echter dat bio-equivalentieonderzoeken die zijn uitgevoerd met niet-EU-referentiemiddelen niet kunnen worden geaccepteerd als bewijs voor bio-equivalentie en dat aanwijzingen voor overeenkomst tussen de EU- en niet-EU-middelen alleen als ondersteunend kunnen worden beschouwd.

Ten aanzien van het vergelijkende oplosbaarheidsonderzoek was het CHMP van mening dat bio-equivalentieonderzoeken cruciaal zijn om bio-equivalentie voor orale tabletten aan te tonen. Volgens de bio-equivalentierichtlijn kunnen oplosbaarheidsonderzoeken waarin het voorgestelde middel wordt vergeleken met het referentiemiddel worden ingediend ter ondersteuning van de resultaten van bio-equivalentieonderzoeken om te beoordelen of er toch sprake is van verschillen tussen de formuleringen die van belang kunnen zijn voor de werkzaamheid en veiligheid. Het CHMP merkte op dat hoewel er geen f2-berekeningen werden overgelegd, de conclusie van de houder van de handelsvergunning werd ondersteund op grond van de onderzoeken in de twee media. Volgens de nieuwe bio-equivalentierichtlijn dienen dergelijke onderzoeken echter te worden uitgevoerd zonder toevoeging van oppervlakte-actieve stoffen en in media met een pH van 1,2, 4,5, 6,8 en met de kwaliteitscontrole methode. Het CHMP merkte op dat dergelijke oplosbaarheidsresultaten niet werden overgelegd.

Het CHMP nam ook kennis van de door de houder van de handelsvergunning uitgevoerde veiligheidsbeoordeling, maar voerde een afzonderlijke zoekopdracht uit in het EudraVigilancesysteem, waarbij 14 gevallen van onvoldoende werkzaamheid werden vastgesteld die specifiek betrekking hadden op generieke middelen. Voor tien van deze gevallen werd de mogelijke betrokkenheid van Leflunomide Apotex uitgesloten. Van de vier overige gevallen die mogelijk konden worden toegeschreven aan Leflunomide Apotex betroffen er twee artralgie en gezwollen gewrichten, wat niet samenhangt met reumatoïde artritis (RA), terwijl één werd beïnvloed door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen terwijl de laatste wees op gelijktijdig gebruik van TNF- α -remmers. Op grond van de beschikbare veiligheidsgegevens was het CHMP daarom van mening dat er geen signalen van onvoldoende werkzaamheid waren vastgesteld. Hoewel de firma niet sprak over andere mogelijke veiligheidssignalen, erkende het CHMP dat er op grond van de gegevens in de laatste PSUR (meldingsperiode 28-10-2010 tot 27-10-2011) geen signalen zijn van een verhoogd aantal bijwerkingen in vergelijking met het referentiemiddel.

Ten slotte merkte het CHMP op dat de houder van de handelsvergunning niet het voornemen had een nieuw bio-equivalentieonderzoek uit te voeren aangezien het van oordeel was dat de verstrekte aanvullende gegevens voldoende waren om de validiteit vast te stellen van de onderzoeken voor de EU-aanvragen waarbij Cetero Research betrokken was.

Over het geheel genomen verklaarde het CHMP dat bio-equivalentieonderzoeken die zijn uitgevoerd met niet-EU-referentiemiddelen niet kunnen worden geaccepteerd als bewijs voor bio-equivalentie en dat aanwijzingen voor overeenkomst tussen EU- en niet-EU-middelen alleen als ondersteunend kunnen worden beschouwd. Het CHMP achtte de beschikbare gegevens daarom niet voldoende om de bio-equivalentie van de EU-formulering van Leflunomide Apotex ten opzichte van het EU-referentiemiddel te ondersteunen. De ingediende gegevens van het oplosbaarheidsonderzoek werden niet als volledig beschouwd, aangezien het onderzoek werd uitgevoerd met een oppervlakte-actieve stof en alleen in water, en werden daarom slechts van beperkte waarde geacht. Het feit dat de kwalitatieve samenstellingen van de EU- en niet-EU-Leflunomide Apotexmiddelen volledig identiek zijn en dat de middelen worden geproduceerd bij dezelfde productiefaciliteit via hetzelfde productieproces kan alleen worden beschouwd als ondersteunend bewijs. Het CHMP merkte ook op dat omdat er onvoldoende monsters beschikbaar waren, heranalyse van de monsters van het klinische onderzoek niet mogelijk was om de validiteit van de oorspronkelijke bevindingen te controleren. Het CHMP nam ook kennis van de PSUR-gegevens, die niet wezen op veiligheidsproblemen; dit is echter onvoldoende om de bio-equivalentie van het middel te bevestigen.

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat de mogelijke tekortkomingen in de uitvoering van de bioanalytische onderzoeken door de Cetero Research-faciliteiten het centrale bio-equivalentieonderzoek ontkrachten. Gezien de ernstige twijfels ten aanzien van de betrouwbaarheid en de juistheid van de gegevens van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek B050309 dat ter ondersteuning van de handelsvergunning werd ingediend en bij het ontbreken van een betrouwbaar bio-equivalentieonderzoek met een opzet die specifiek is gericht op het vaststellen van de bio-equivalentie van Leflunomide Apotex ten opzichte van het EU-referentiemiddel ervan kon het CHMP daarom geen conclusie trekken over de bio-equivalentie van Leflunomide Apotex. Het CHMP was van mening dat de eerdere conclusies met betrekking tot bio-equivalentie dienen te worden bevestigd door het bio-equivalentieonderzoek te herhalen.

Algehele conclusie en baten/risicoverhouding

Na beoordeling van de beschikbare gegevens bleef het CHMP ernstige twijfels houden vanwege de bevindingen van de inspectie van de Cetero Research-faciliteiten in Houston (Texas, VS) ten aanzien van de betrouwbaarheid en de juistheid van de gegevens van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek die ter ondersteuning van de handelsvergunning werden ingediend. Daarom, en bij het ontbreken van een betrouwbaar bio-equivalentieonderzoek met een opzet die specifiek is gericht op het vaststellen van de bio-equivalentie van Leflunomide Apotex ten opzichte van het EU-referentiemiddel ervan, kan de baten/risicoverhouding van Leflunomide Apotex niet als gunstig worden beschouwd.

Het CHMP adviseerde daarom de schorsing van de handelsvergunningen tot er adequate bio-equivalentiegegevens beschikbaar zijn gekomen.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor Leflunomide Apotex en verwante namen heeft beoordeeld;
- het Comité van oordeel was dat de beschikbare gegevens ernstige twijfels oproepen ten aanzien van het bewijs voor de bio-equivalentie van Leflunomide Apotex en verwante namen ten opzichte van het EU-referentiemiddel in verband met bedenkingen over de betrouwbaarheid van de gegevens vanwege de bevindingen van de inspectie van de Cetero Research-faciliteiten;
- het Comité van oordeel was dat de antwoorden van de houder van de handelsvergunning niet voldoende waren om de ernstige twijfels weg te nemen ten aanzien van het bewijs voor de bio-equivalentie van Leflunomide Apotex en verwante namen ten opzichte van het EU-referentiemiddel;
- het Comité van mening is dat gezien de ernstige twijfels ten aanzien van het bewijs voor bio-equivalentie de baten/risicoverhouding van Leflunomide Apotex en verwante namen niet kan worden bevestigd,

adviseerde het Comité daarom de schorsing van de handelsvergunningen voor Leflunomide Apotex en verwante namen uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG; aangezien

- a. de baten/risicoverhouding niet als gunstig kan worden beschouwd; en
- b. de gegevens ter ondersteuning van de aanvraag zoals voorzien in artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG niet als juist kunnen worden beschouwd.

De voorwaarden voor het opheffen van de schorsing van de handelsvergunningen worden uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP.