

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej leku Leflunomide Apotex (patrz Aneks I)

Amerykańska agencja ds. żywności i leków (FDA) poinformowała Europejską Agencję ds. Leków (EMA), że po przeprowadzeniu kontroli pojawiły się wątpliwości dotyczące badań bioanalitycznych prowadzonych przez ośrodki firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) w okresie od kwietnia 2005 r. do czerwca 2010 r. Kontrola wykryła przypadki rażących nieprawidłowości i łamania przepisów federalnych, w tym fałszowania dokumentów oraz ingerencji w badane próbki. Problem nie dotyczy innych ośrodków firmy Cetero Research. Uznano, że na terenie Unii Europejskiej problem ten może mieć wpływ na przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla pewnej liczby produktów leczniczych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA), grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)) oraz Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wszczęły procedurę rozpoznania i oceny dokumentacji wszystkich produktów leczniczych, które badano w wyżej wymienionym ośrodku w podanym okresie. W dniu 1 sierpnia 2012 r. Wielka Brytania wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą rozpoznanych produktów, które zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych. Zwrócono się do CHMP o ocenę, czy nieprawidłowości w badaniach bioanalitycznych przeprowadzonych w ośrodku firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktów leczniczych, których dotyczy problem, oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznane produktom leczniczym, których badania lub analizy próbek były prowadzone przez firmę Cetero Research w podanym okresie, powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone lub wycofane.

Lek Leflunomide Apotex zawiera leflunomid, inhibitor syntezy pirymidyny należący do grupy leków DMARD (leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby), które są wysoce heterogenne zarówno pod względem chemicznym, jak i farmakologicznym. Lek ten jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z aktywnym reumatoidalnym lub łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu. Pojedyncze główne badanie biorównoważności nr B050309 przeprowadzone w celu dołączenia do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu było porównawczym badaniem prowadzonym w grupach równoległych z udziałem trzech grup pacjentów, mającym na celu porównanie biorównoważności leku Leflunomide Apotex w postaci tabletek 20 mg i jego produktu referencyjnego na terenie UE — leku Arava w postaci tabletek 20 mg — podawanego na czczo dorosłym ochotnikom. Faza kliniczna badania została przeprowadzona w styczniu i lutym 2006 r. przez firmę Gateway Medical Research Inc. w St. Charles (USA), natomiast fazę analityczną przeprowadzono w ośrodku firmy BA Research International LP w Houston (USA), a fazę statystyczną w ośrodku tejże firmy w Austin (USA) w lutym i marcu 2006 r. Wszystkie trzy ośrodki stały się częścią firmy Cetero Research. Lek Leflunomide Apotex jest dostępny w postaci tabletek 10 mg i 20 mg.

W odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki przeglądu stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Apotex. Wyniki głównego badania biorównoważności wskazywały, że 90-procentowe przedziały ufności zawierały się w zakresie od 80% do 125% wartości granicznych AUC_{0–72} i C_{max}, zatem uznano, że dane farmakodynamiczne wykazały biorównoważność leku Leflunomide Apotex w postaci tabletek 20 mg i jego produktu referencyjnego w postaci tabletek 20 mg przyjmowanych na czczo. Podmiot odpowiedzialny oświadczył, że próbki osocza nie są już dostępne, zatem nie ma możliwości powtórnej analizy danych. Jako kolejny dowód na biorównoważność leku Leflunomide Apotex i jego produktu referencyjnego podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki przeglądu składu jakościowego i ilościowego tabletek zawierających 10 i 20 mg leku, przeznaczonych na rynek amerykański, kanadyjski oraz europejski, w którym skład ten uznano za identyczny. Dodatkowo wszystkie wersje produktu Leflunomide Apotex przeznaczone na wspomniane rynki produkowane są w tym samym zakładzie, Apotex Inc. w Toronto (Kanada), z wykorzystaniem tego samego procesu produkcji. Podmiot odpowiedzialny przedstawił również szczegóły dotyczące 4 badań biorównoważności,

przeprowadzonych w celu dołączenia do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych i Kanady, w którym porównano lek Leflunomide Apotex z jego produktem referencyjnym, podawany zarówno przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłków, jak i na czczo. Badania miały charakter naprzemienny i obejmowały 2-tygodniowy okres wypłukania między okresami podawania leków. We wszystkich 4 badaniach 90-procentowe przedziały ufności dla parametrów AUC_{0–72} i C_{max} zawierały się w zakresie od 80% do 125% wartości granicznych. Podmiot odpowiedzialny uznał zatem, że dane farmakokinetyczne wykazały biorównoważność europejskiej wersji leku Leflunomide Apotex i jego produktów referencyjnych w USA i Kanadzie zarówno w przypadku podawania przy jednoczesnym przyjmowaniu posiłków, jak i na czczo. Badania z udziałem produktów przeznaczonych na rynek amerykański i kanadyjski zostały przeprowadzone przez firmę Apotex Research Inc. z Toronto w Kanadzie. Ponieważ wyniki badania biorównoważności produktu przeznaczonego na rynek europejski są zbieżne z wynikami produktów przeznaczonych na rynek amerykański i kanadyjski, zwłaszcza w kwestii stężenia leku w osoczu krwi, podmiot odpowiedzialny uznał, że dane z badania biorównoważności przeprowadzonego dla USA i Kanady potwierdzają dane z zakwestionowanego badania biorównoważności przeznaczonego na rynek europejski.

W końcu podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki porównania profili rozpuszczania tabletek 10 mg i 20 mg leku Leflunomide Apotex oraz tabletek 10 mg i 20 mg produktu referencyjnego, uzyskanych dla różnych rynków, które potwierdzały pogląd podmiotu odpowiedzialnego, iż profile rozpuszczania leku Leflunomide Apotex i jego produktu referencyjnego są podobne.

Jeśli chodzi o profil bezpieczeństwa stosowania leku Leflunomide Apotex, podmiot odpowiedzialny przeprowadził wyszukiwanie zgłoszeń o braku efektu lub nieskuteczności leku we wszystkich przypadkach klinicznych stosowania leflunomidu zebranych w bazie danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzonej przez podmiot odpowiedzialny, poczynawszy od daty przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Leflunomide Apotex (8 września 2004 r.) do dnia 8 sierpnia 2012 r. Wykryto 102 przypadki kliniczne stosowania leflunomidu, z których 10 mogło dotyczyć braku efektu lub nieskuteczności leku i wszystkie były związane z lekiem Leflunomide Apotex. Pięć przypadków pochodziło z Kanady, pozostałe 5 — z USA. Żaden przypadek nie dotyczył terenu Europy. Brak skuteczności zgłoszono w jednym przypadku, w którym produkt stosowano w leczeniu mieszanej choroby tkanki łącznej, która nie jest zatwierdzonym wskazaniem. W sześciu przypadkach podmiot odpowiedzialny przeprowadził kontrole zapewnienia jakości i nie wykrył problemów związanych ze stosowaniem leku Leflunomide Apotex. Coroczny raport PSUR (z datą 27 października 2011 r. jako momentem zamknięcia zbierania danych) przedłożony organom europejskim nie wykrył zgłoszonych w jakimkolwiek miejscu na świecie przypadków braku skuteczności leku, stąd podmiot odpowiedzialny stwierdził, że nie nastąpiła zmiana stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Apotex. Podmiot odpowiedzialny uznał, że dane opisane we wspomnianym raporcie PSUR nie zmieniły stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Apotex.

Podsumowując, podmiot odpowiedzialny uznał, że wyniki głównego badania biorównoważności dołączone do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu znalazły potwierdzenie w wynikach badań nieprzeprowadzonych lub nieanalizowanych przez firmę Cetero Research, z których wszystkie wykazały wysoki stopień podobieństwa między lekiem Leflunomide Apotex a jego produktem referencyjnym w USA i Kanadzie. W związku z tym podmiot odpowiedzialny stwierdził, że nieprawidłowości wykryte w ośrodku firmy Cetero Research w Houston nie mają wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Apotex.

CHMP zauważył obecność danych z badań biorównoważności wykonanych z udziałem produktu przeznaczonego na rynek amerykański i kanadyjski, a także wskazał kilka niewielkich odstępstw od protokołu. CHMP zgodził się, że preparat generyczny jest jakościowo i ilościowo taki sam w przypadku wspomnianych rynków i że leki te produkowane są w tym samym zakładzie, z wykorzystaniem tego samego procesu produkcji. Jest zatem prawdopodobne, że używana jest substancja czynna i substancje pomocnicze tej samej jakości, choć wspomniane badania biorównoważności przeprowadzono z udziałem produktu referencyjnego pochodzącego z różnych

źródeł i nie przedstawiono dowodów potwierdzających fakt, iż produkt referencyjny we wszystkich badaniach był rzeczywiście taki sam. Wartości parametrów AUC, Cmax oraz Tmax uzyskane w badaniach przeprowadzonych na czczo w USA i Kanadzie były porównywalne z wartościami uzyskanymi w badaniu europejskim, które także zostało przeprowadzone na czczo. CHMP oświadczył jednak, że wyniki badań biorównoważności przeprowadzonych z udziałem produktów referencyjnych spoza UE nie mogą zostać zaakceptowane jako dowód na biorównoważność i że dowody wykazujące podobieństwo między lekami przeznaczonymi na rynek UE i innymi lekami mogą zostać uznane jedynie za pomocnicze.

W odniesieniu do porównawczych testów rozpuszczania CHMP uznał, że badania biorównoważności są podstawową metodą wykazania biorównoważności tabletek przyjmowanych doustnie. Zgodnie z wytycznymi do badań biorównoważności wyniki badań rozpuszczania porównujących proponowany produkt z jego produktem referencyjnym mogą być przedstawiane jako pomocnicze dla wyników badań biorównoważności w celu ustalenia, czy między preparatami mogą wciąż istnieć różnice istotne dla skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku. CHMP zaznaczył, że choć wyniki obliczeń parametru f2 nie zostały przedstawione, stanowisko podmiotu odpowiedzialnego zostało poparte wynikami badań w dwóch rozpuszczalnikach. Jednak zgodnie z nowymi wytycznymi do badań biorównoważności badania takie należy przeprowadzać bez dodatku surfaktantów, w rozpuszczalnikach o pH 1,2; 4,5 i 6,8 oraz z zastosowaniem metody kontroli jakości. CHMP zauważył, że takie wyniki badań rozpuszczania nie zostały przedłożone.

CHMP zauważył również ocenę bezpieczeństwa stosowania leku wykonaną przez podmiot odpowiedzialny, ale sam niezależnie przeprowadził wyszukiwanie w systemie EudraVigilance, identyfikując 14 przypadków braku skuteczności leków generycznych. Potencjalny udział leku Leflunomide Apotex w dziesięciu z tych przypadków został wykluczony. Spośród pozostałych czterech przypadków, którym można przypisać działanie leku Leflunomide Apotex, dwa dotyczyły artralgi i opuchlizny stawów niezwiązanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA), jeden był trudny do analizy ze względu na jednoczesne stosowanie innych leków, a ostatni sugerował jednoczesne stosowanie inhibitorów czynnika TNF-alfa. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku CHMP uznał, że nie wykryto sygnałów o braku skuteczności. Choć firma nie omówiła żadnego z potencjalnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, CHMP wspomniał, że na podstawie ostatniego raportu PSUR (obejmującego okres od 28.10.2010 do 27.10.2011) nie ma sygnałów dotyczących zwiększonego występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z produktem referencyjnym.

W końcu CHMP zaznaczył, że podmiot odpowiedzialny nie planował przeprowadzenia nowego badania biorównoważności, ponieważ uznał przedłożone dane pomocnicze za wystarczające do potwierdzenia prawidłowości badań leku przeznaczonego na rynek UE, w których brała udział firma Cetero Research.

Podsumowując, CHMP oświadczył, że wyniki badań biorównoważności przeprowadzonych z udziałem produktów referencyjnych spoza UE nie mogą zostać zaakceptowane jako dowód na biorównoważność i że dowody wykazujące podobieństwo między lekami przeznaczonymi na rynek UE i innymi lekami mogą zostać uznane jedynie za pomocnicze. Stąd CHMP nie uznał dostępnych danych za wystarczające do potwierdzenia biorównoważności leku Leflunomide Apotex przeznaczonego na rynek UE i jego produktu referencyjnego na terenie UE. Przedstawione wyniki badań rozpuszczania nie zostały uznane za kompletne, gdyż badania te przeprowadzono z użyciem surfaktantu i wyłącznie w wodzie, stąd wyniki uznano za niepełnowartościowe. Fakt, iż skład jakościowy preparatów leku Leflunomide Apotex przeznaczonych na rynek UE i inne rynki jest identyczny i są one produkowane w tym samym zakładzie z wykorzystaniem tego samego procesu produkcji, może być traktowany jedynie jako dowód pomocniczy. CHMP zaznaczył też, że z powodu braku dostępności próbek z badania klinicznego nie była możliwa ich ponowna analiza w celu sprawdzenia prawidłowości pierwotnych wyników. CHMP zaznaczył również, że choć dane z raportu PSUR nie wskazują żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, to nie są one wystarczające do potwierdzenia biorównoważności produktu.

Podsumowując, CHMP uznał, że potencjalne nieprawidłowości w prowadzeniu badań bioanalitycznych przez ośrodki firmy Cetero Research unieważniają główne badanie biorównoważności. Dlatego w związku z poważnymi wątpliwościami dotyczącymi wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności nr B050309 o krytycznym znaczeniu, dołączonych do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leku Leflunomide Apotex i jego produktu referencyjnego na terenie UE, CHMP nie był w stanie stwierdzić, czy lek Leflunomide Apotex jest produktem biorównoważnym. CHMP uznał, że poprzednie wnioski dotyczące biorównoważności będą musiały zostać potwierdzone poprzez powtórzenie badania biorównoważności.

Wniosek ogólny i stosunek korzyści do ryzyka

Poddawszy ocenie dostępne dane, CHMP podtrzymał poważne wątpliwości wywołane wynikami kontroli w ośrodku Cetero Research w Houston (Teksas, USA), dotyczące wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności o krytycznym znaczeniu, załączonych do wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z powyższym, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leku Leflunomide Apotex i jego produktu referencyjnego na terenie UE, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Apotex nie może zostać uznany za korzystny.

Stąd CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do czasu, gdy dostępne będą odpowiednie dane dotyczące biorównoważności.

Podstawy zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą leku Leflunomide Apotex i nazw produktów związanych;
- Komitet uznał, że dostępne dane wywołują poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność leku Leflunomide Apotex i nazw produktów związanych oraz jego produktu referencyjnego na terenie UE w związku z obawami o wiarygodność tych danych, które są spowodowane wynikami kontroli w ośrodku firmy Cetero Research;
- Komitet uznał, że odpowiedzi udzielone przez podmiot odpowiedzialny są niewystarczające do rozwiania poważnych wątpliwości dotyczących dowodów na biorównoważność leku Leflunomide Apotex i nazw produktów związanych oraz jego produktu referencyjnego na terenie UE;
- Komitet wyraził opinię, że z uwagi na poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Apotex i nazw produktów związanych nie może zostać potwierdzony.

W konsekwencji Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leku Leflunomide Apotex i nazw produktów związanych, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE; z uwagi na

- a. brak możliwości uznania stosunku korzyści do ryzyka za korzystny oraz
- b. brak możliwości uznania danych dołączonych do wniosku zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE za prawidłowe.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP.