

Anexa II

Concluzii științifice și motivele pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Leflunomide Apotex (vezi Anexa I)

Agenția pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a informat Agenția Europeană pentru Medicamente că, în urma unei inspecții, au fost ridicate motive de îngrijorare cu privire la studiile bioanalitice efectuate de Cetero Research la sediul din Houston (Texas, SUA) în perioada aprilie 2005 - iunie 2010. În urma inspecției au fost identificate dovezi concrete privind conduita necorespunzătoare și încălcări ale regulamentelor federale, inclusiv falsificarea de documente și manipularea eșantioanelor. Nu au fost afectate alte sedii ale Cetero Research. La nivelul Uniunii Europene s-a considerat că acest fapt ar putea avea impact asupra autorizațiilor de punere pe piață pentru o serie de medicamente. EMA, CMD(h) și CHMP au inițiat un proces de identificare și evaluare a tuturor dosarelor medicamentelor care includ studii desfășurate la sediul menționat anterior în perioada de timp identificată. La 1 august 2012, Regatul Unit a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru produsele autorizate identificate la nivel național. S-a solicitat CHMP să evalueze dacă deficiențele în efectuarea studiilor bioanalitice realizate la sediul Cetero Research din Houston (Texas, SUA) au impact asupra raportului beneficiu/risc al medicamentelor respective și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele autorizate pentru care au fost efectuate studii sau au fost analizate eșantioane de către Cetero Research, în cursul perioadei identificate, ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Leflunomide Apotex conține leflunomidă, un inhibitor de sinteză al pirimidinei care aparține clasei de medicamente MAMB (medicament antireumatic modificator al bolii), care, din punct de vedere chimic și farmacologic, este foarte eterogenă. Acest medicament este utilizat în tratamentul adulților cu artrită reumatoidă și cu artrită psoriazică moderate până la severe. Singurul studiu pivot de bioechivalență, studiul B050309, efectuat pentru a sprijini cererea de autorizare pentru punerea pe piață, a fost un studiu comparativ, cu trei brațe, în paralel pentru compararea biodisponibilității relative a Leflunomide Apotex comprimate de 20 mg cu cea a produsului de referință din Uniunea Europeană, Arava comprimate de 20 mg, la voluntari sănătoși, adulți, în condiții à jeun. Faza clinică a studiului a fost realizată în ianuarie și februarie 2006 la Gateway Medical Research Inc. din St. Charles (SUA), în timp ce faza analitică a fost realizată la BA Research International LP din Houston (SUA), iar faza statistică a fost realizată la BA Research International LP din Austin (SUA), în februarie și martie 2006. Toate cele trei unități au devenit parte a Cetero Research. Leflunomide Apotex este disponibil sub formă de comprimate de 10 mg și 20 mg.

Ca răspuns la lista de întrebări a CHMP, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o analiză a raportului beneficiu-risc pentru Leflunomide Apotex. Rezultatele studiului pivot de bioechivalență au indicat faptul că intervalele de încredere de 90% se situau între limitele de 80%-125% pentru ASC_{0-72} și C_{max} și, prin urmare, s-a considerat că datele farmacocinetice demonstrează că Leflunomide Apotex comprimate de 20 mg și produsul de referință, sub formă de comprimate de 20 mg, sunt bioechivalente în condiții à jeun. Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat că nu mai sunt disponibile eșantioane de plasmă și, prin urmare, nu există nicio posibilitate de reanalizare a datelor. Ca dovadă suplimentară a bioechivalenței Leflunomide Apotex cu produsul de referință, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat o prezentare cu privire la compoziția calitativă și cantitativă a comprimatelor de 10 mg și de 20 mg destinate piețelor americană, canadiană și europeană, pe care le-a considerat a fi identice. În plus, toate produsele Leflunomide Apotex destinate acestor piețe sunt fabricate în aceeași unitate de producție, Apotex Inc., Toronto (Canada), conform aceluiași proces de fabricație. Deținătorul autorizației de punere pe piață a mai pus la dispoziție și detalii din 4 studii de bioechivalență, efectuate în sprijinul cererii de autorizare de punere pe piață din Statele Unite ale Americii și Canada, care compară Leflunomide Apotex cu produsul de referință al acestuia, în condiții de administrare à jeun și după masă. Studiile au fost de tip încrucișat, cu 2 săptămâni de washout între perioadele de studiu. În toate cele 4 studii, intervalele de încredere de 90% pentru ASC_{0-72} și C_{max} s-au situat între limitele 80%-125%. Prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat că datele farmacocinetice demonstrează că Leflunomide Apotex din Uniunea Europeană este bioechivalent atât cu produsul de referință din SUA, cât și cu cel din Canada în condiții de administrare à jeun și după masă. Studiile cu produsele din SUA și Canada au fost efectuate de Apotex Research Inc. din Toronto, Canada. Deoarece rezultatele studiului de bioechivalență pentru produsul european sunt conforme cu rezultatele pentru produsele american și canadian, în special în ceea ce

privește rezultatele privind nivelul în plasma sanguină, deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat că datele de bioechivalență din SUA și Canada sprijină datele din studiul de bioechivalență din Uniunea Europeană care este investigat.

În final, deținătorul autorizației de punere pe piață a pus la dispoziție profilurile de dizolvare comparative dintre Leflunomide Apotex comprimate de 10 mg și 20 mg și produsul de referință, comprimate de 10 mg și 20 mg, de pe diferite piețe, care sprijină punctul de vedere al deținătorului autorizației de punere pe piață referitor la faptul că profilurile de dizolvare ale Leflunomide Apotex și produsului de referință sunt similare.

În ceea ce privește profilul de siguranță al Leflunomide Apotex, deținătorul autorizației de punere pe piață a efectuat o cercetare privind lipsa de eficacitate/eficiență a medicamentului în toate raportările de cazuri pentru leflunomidă din baza de date generală privind farmacovigilența a deținătorului autorizației de punere pe piață, de la data autorizării inițiale a medicamentului Leflunomide Apotex (8 septembrie 2004) până la 8 august 2012. Au fost identificate 102 raportări de cazuri asociate leflunomidei, din care 10 au putut fi identificate ca fiind raportări de cazuri privind lipsa de eficacitate/eficiență a medicamentului, toate fiind asociate cu Leflunomide Apotex. 5 raportări proveneau din Canada și 5 din SUA, fără nicio raportare din Europa. O raportare a unui caz a relatat lipsa eficacității, produsul fiind utilizat pentru lupus combinat cu o afecțiune a țesutului conjunctiv, care nu este o indicație aprobată. Pentru șase dintre raportări, deținătorul autorizației de punere pe piață a întreprins investigații privind asigurarea calității și nu au fost identificate probleme cu Leflunomide Apotex. RPAS-ul anual (termen-limită pentru primirea de informații corespunzătoare – 27 octombrie 2011) transmis autorităților europene nu a identificat niciun caz de lipsă a eficacității raportat la nivel global și, prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață a concluzionat că nu s-a produs nicio modificare în raportul beneficiu-risc pentru Leflunomide Apotex. Deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat că datele descrise în acest RPAS nu au modificat raportul beneficiu-risc pentru Leflunomide Apotex.

În concluzie, deținătorul autorizației de punere pe piață a considerat că rezultatele din studiul de bioechivalență pentru sprijinirea cererii de autorizație de punere pe piață sunt confirmate de celelalte studii, care nu au fost efectuate sau analizate de către Cetero Research, toate prezentând un grad mare de similaritate între Leflunomide Apotex și produsul de referință din SUA și Canada. Prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață a concluzionat că deficiențele identificate la sediul Cetero Research din Houston nu au impact asupra raportului beneficiu-risc pentru Leflunomide Apotex.

CHMP a luat notă de datele din studiile de bioechivalență efectuate cu produsul american și cel canadian și a identificat o serie de încălcări minore ale protocolului. CHMP a fost de acord cu faptul că, din punct de vedere calitativ și cantitativ, formularea generică este aceeași pentru piețele la care s-a făcut trimitere și că produsele sunt fabricate în aceeași unitate de producție, folosindu-se același proces de fabricație. Prin urmare, este plauzibil să fie folosite substanța activă și excipienții de aceeași calitate, deși aceste studii de bioechivalență au fost efectuate folosindu-se surse diferite pentru produsul de referință și nu a fost prezentată nicio dovadă care să confirme dacă produsul de referință este într-adevăr același în toate studiile. Valorile pentru ASC, C_{max} și T_{max} din studiile à jeun efectuate în SUA și Canada au fost comparabile cu valorile obținute în studiul efectuat în Europa, care s-a realizat, de asemenea, în condiții à jeun. Cu toate acestea, CHMP a declarat că studiile de bioechivalență efectuate cu produse de referință din afara Uniunii Europene nu pot fi acceptate ca dovadă a bioechivalenței și că orice dovadă de similaritate a produselor între produsele din Uniunea Europeană și cele din afara Uniunii Europene poate fi considerată doar ca element de sprijin.

În ceea ce privește testarea comparativă a dizolvării, CHMP a considerat că studiile de bioechivalență sunt esențiale pentru a demonstra bioechivalența pentru comprimatele orale. În conformitate cu orientările privind bioechivalența, studiile privind dizolvarea pentru compararea produsului propus cu produsul de referință pot fi prezentate în sprijinul rezultatelor studiilor de bioechivalență, pentru a evalua dacă ar putea să mai existe încă diferențe între formulări care ar putea avea relevanță pentru eficacitate și siguranță. CHMP a reținut că, deși nu au fost prezentate determinările f_2 , concluziile deținătorului autorizației de punere pe piață au fost susținute în baza studiilor din cele două medii. Cu toate acestea, în conformitate cu noile orientări privind bioechivalența, aceste studii trebuie efectuate fără adăugarea de surfactanți, în medii

cu pH de 1,2, 4,5, 6,8 și cu o metodă de control al calității. CHMP a reținut faptul că nu au fost furnizate astfel de rezultate privind dizolvarea.

De asemenea, CHMP a luat notă de evaluarea siguranței realizată de către deținătorul autorizației de punere pe piață, dar a efectuat o căutare separată în EudraVigilance, identificând 14 cazuri privind lipsa de eficacitate în care erau implicate în mod specific produse generice. În zece dintre aceste cazuri, a fost eliminată implicarea potențială a Leflunomide Apotex. Din cele patru cazuri rămase care pot fi atribuite potențial Leflunomide Apotex, două au implicat artralgie și inflamații articulare neasociate poliartritei reumatoide (PR), altul a fost confundat din cauza utilizării concomitente a altor medicamente, iar ultimul a sugerat utilizarea concomitentă de inhibitori TNF-alfa. Pe baza datelor disponibile privind siguranța, CHMP a considerat că nu a fost identificat niciun semnal privind lipsa de eficacitate. Deși compania nu a discutat cu privire la niciun alt semnal potențial privind siguranța, CHMP a recunoscut că, pe baza datelor din RPAS (perioada de raportare 28.10.2010-27.10.2011), nu există semne de incidență crescută a evenimentelor adverse în comparație cu produsul de referință.

În final, CHMP a reținut faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață nu are în vedere efectuarea unui nou studiu de bioechivalență, deoarece a considerat că a furnizat suficiente date suplimentare pentru a confirma valabilitatea studiilor în care a fost implicată Cetero Research pentru cererile din Uniunea Europeană.

Pe ansamblu, CHMP a declarat că studiile de bioechivalență efectuate cu produse de referință din afara Uniunii Europene nu pot fi acceptate ca dovadă a bioechivalenței și că orice dovadă de similaritate a produselor între produsele din Uniunea Europeană și cele din afara Uniunii Europene poate fi considerată doar ca element de sprijin. Prin urmare, CHMP nu a considerat că datele disponibile sunt suficiente pentru a susține bioechivalența formulării Leflunomide Apotex din Uniunea Europeană cu produsul de referință din Uniunea Europeană. Datele transmise privind testele de dizolvare nu au fost considerate complete, deoarece aceste teste au fost realizate cu un surfactant și numai în apă, iar prin urmare valoarea lor este considerată limitată. Faptul că produsele Leflunomide Apotex din Uniunea Europeană și din afara acesteia au o compoziție calitativă perfect identică și că produsele sunt fabricate în aceeași unitate de producție prin intermediul aceluiași proces de fabricație poate fi considerat doar ca dovadă de susținere. CHMP a reținut, de asemenea, că din cauza lipsei eșantioanelor nu a fost posibil să fie reanalizate eșantioane din studiul clinic pentru a se verifica validitatea constatărilor inițiale. De asemenea, CHMP a luat notă de datele din RPAS care nu au indicat niciun motiv de îngrijorare; totuși, acest lucru este insuficient pentru a confirma bioechivalența produsului.

În concluzie, CHMP a considerat că deficiențele potențiale în efectuarea studiilor bioanalitice la sediul Cetero Research invalidează studiul pivot de bioechivalență. Prin urmare, date fiind îndoielile serioase cu privire la fiabilitatea și corectitudinea datelor rezultate din studiul critic pivot de bioechivalență B050309, prezentat în sprijinul autorizației de punere pe piață și în absența unui studiu de bioechivalență fiabil conceput special pentru a stabili bioechivalența Leflunomide Apotex cu produsul său de referință din Uniunea Europeană, CHMP nu a putut formula o concluzie cu privire la bioechivalența Leflunomide Apotex. CHMP a considerat că vor trebui confirmate concluziile anterioare privind bioechivalența prin repetarea studiului de bioechivalență.

Concluzie generală și raportul beneficiu-risc

După evaluarea datelor disponibile, CHMP și-a menținut îndoielile serioase datorate constatărilor inspecției la sediul Cetero Research din Houston (Texas, SUA), cu privire la fiabilitatea și corectitudinea datelor din studiul critic pivot de bioechivalență prezentat în sprijinul autorizației de punere pe piață. Din acest motiv și în lipsa unui studiu de bioechivalență conceput special pentru a stabili bioechivalența Leflunomide Apotex cu produsul său de referință din Uniunea Europeană, raportul beneficiu-risc pentru Leflunomide Apotex nu poate fi considerat favorabil.

În consecință, CHMP a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață până la momentul în care vor fi disponibile date de bioechivalență adecvate.

Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru Leflunomide Apotex și denumirile asociate;
- având în vedere motivele de îngrijorare privind fiabilitatea datelor ca urmare a constatărilor inspecției la sediul Cetero Research, comitetul a considerat că datele disponibile au dat naștere la îndoieli serioase cu privire la dovada bioechivalenței Leflunomide Apotex și denumirile asociate cu produsul de referință din Uniunea Europeană;
- comitetul a considerat că răspunsurile deținătorului autorizației de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a combate îndoielile serioase cu privire la dovada bioechivalenței Leflunomide Apotex și denumirile asociate cu produsul de referință din Uniunea Europeană;
- comitetul consideră că, având în vedere îndoielile serioase cu privire la dovada bioechivalenței, raportul beneficiu-risc pentru Leflunomide Apotex și denumirile asociate nu poate fi confirmat.

În consecință, comitetul a recomandat, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Leflunomide Apotex și denumirile asociate; întrucât

- a. raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat favorabil și
- b. detaliile în sprijinul cererii, astfel cum sunt prevăzute la articolul 10 din Directiva 2001/83/CE, nu pot fi considerate corecte

Condițiile pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață sunt prevăzute în Anexa III din avizul CHMP.