

Príloha II

Vedecské závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Leflunomide Apotex (pozri prílohu I)

Federálny úrad Spojených štátov pre potraviny a lieky (US Food and Drug Administration, FDA) informoval Európsku agentúru pre lieky, že po kontrole sa vyskytli obavy týkajúce sa vykonávania bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA) v období od apríla 2005 do júna 2010. Počas kontroly boli zistené významné prípady pochybenia a porušenia federálnych zákonov vrátane falšovania dokumentácie a manipulácie so vzorkami. Iné pracoviská spoločnosti Cetero Research neboli do tejto činnosti zapojené. V Európskej únii sa dospelo k záveru, že táto skutočnosť by mohla mať potenciálny vplyv na povolenia na uvedenie mnohých liekov na trh. Agentúra EMA, koordinačná skupina CMD(h) a výbor CHMP začali proces na identifikáciu a posúdenie kompletnej dokumentácie k liekom, ktorá obsahuje štúdie vykonané v uvedenom zariadení v zistenom období. Dňa 1. augusta 2012 Spojené kráľovstvo iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v súvislosti s identifikovanými liekmi, pre ktoré bolo udelené povolenie na uvedenie na trh na vnútroštátnej úrovni. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vyhodnotil, či nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií, ktorých sa dopustila spoločnosť Cetero Research vo svojich zariadeniach v Houstone (Texas, USA), majú vplyv na pomer prínosu a rizika príslušných liekov, a aby vydal stanovisko v súvislosti s tým, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre lieky, pre ktoré spoločnosť Cetero Research vykonávala štúdie alebo analyzovala vzorky počas zisteného obdobia, zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Liek Leflunomide Apotex obsahuje leflunomid, inhibítor syntézy pyrimidínu patriaci do skupiny liekov DMARD (antireumatiká modifikujúce chorobu), ktoré sú chemicky a farmakologicky veľmi heterogénne. Používa sa na liečbu aktívnej miernej až závažnej reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy u dospelých. Jedna hlavná bioekvivalenčná štúdia B050309 vykonaná na podporu žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh bola porovnávacia paralelná štúdia s tromi vetvami zameraná na porovnanie relatívnej biologickej dostupnosti lieku Leflunomide Apotex 20 mg tablety s referenčným liekom EÚ Arava 20 mg tablety u zdravých dospelých dobrovoľníkov, ktorým bol liek podávaný nalačno. Klinická fáza štúdie sa uskutočnila v januári a vo februári 2006 v spoločnosti Gateway Medical Research Inc. v St. Charles (USA), zatiaľ čo analytická fáza sa vykonávala v spoločnosti BA Research International LP v Houstone (USA) a štatistická fáza v spoločnosti BA Research International LP v Austine (USA) vo februári a marci 2006. Všetky tri zariadenia sa stali súčasťou spoločnosti Cetero Research. Liek Leflunomide Apotex je dostupný ako tablety 10 mg a 20 mg.

V odpovedi na zoznam otázok výboru CHMP držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil preskúmanie pomeru prínosu a rizika lieku Leflunomide Apotex. Výsledky hlavnej bioekvivalenčnej štúdie preukázali, že 90 % intervaly spoľahlivosti sú v rámci limitov 80 % až 125 % pre parametre AUC₀₋₇₂ a C_{max}, preto sa farmakokinetické údaje považovali za dôkaz biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Apotex 20 mg tablety a referenčného lieku vo forme 20 mg tabliet v podmienkach nalačno. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že k dispozícii už nie sú žiadne skúšané vzorky, takže neexistuje žiadna možnosť opätovnej analýzy údajov. Ako ďalší dôkaz biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Apotex a referenčného lieku držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol prehľad kvalitatívneho a kvantitatívneho zloženia svojich 10 a 20 mg tabliet určených na trh v USA, Kanade a Európe, ktoré považuje za totožné. Všetky lieky Leflunomide Apotex určené pre tieto trhy sa okrem toho vyrábajú v tých istých výrobných zariadeniach spoločnosti Apotex Inc. v Toronte (Kanada) podľa rovnakých výrobných postupov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež poskytol podrobné údaje zo štyroch bioekvivalenčných štúdií uskutočnených na podporu žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh v USA a Kanade, ktoré porovnávali liek Leflunomide Apotex s referenčným liekom v stave nalačno a v sýtosti. Štúdie boli navrhnuté ako skrížené štúdie s 2 týždňami bez užívania lieku medzi intervalmi štúdie. Vo všetkých 4 štúdiách boli v prípade parametrov AUC₀₋₇₂ a C_{max} 90 % intervaly spoľahlivosti v rámci limitov 80 % až 125 %. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto usúdil, že farmakokinetické údaje preukázali, že liek Leflunomide Apotex určený pre trh v EÚ je biologicky rovnocenný s referenčnými liekmi USA a Kanady v stave nalačno a v sýtosti. Štúdie liekov určených pre trhy v USA a Kanade uskutočnila spoločnosť Apotex Research Inc. v Toronte v Kanade. Keďže výsledky bioekvivalenčnej štúdie v prípade lieku určeného pre európsky trh sú v súlade s výsledkami liekov

určených pre trhy v USA a Kanade, najmä pokiaľ ide o výsledky hladiny v krvnej plazme, držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že údaje o biologickej rovnocennosti liekov pre trhy v USA a Kanade podporujú údaje z predmetnej bioekvivalenčnej štúdie pre EÚ.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nakoniec poskytol porovnávacie profily rozpustnosti medzi liekom Leflunomide Apotex 10 a 20 mg tablety a referenčným liekom 10 a 20 mg tablety z rôznych trhov, ktoré podporili stanovisko držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že profily rozpustnosti lieku Leflunomide Apotex a referenčného lieku sú podobné.

Pokiaľ ide o bezpečnostný profil lieku Leflunomide Apotex držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhľadal prípady nedostatočnej účinnosti/neúčinnosti lieku vo všetkých prípadových správach týkajúcich sa leflunomidu vo svojich globálnych databázach pre dohľad nad liekmi odo dňa prvého udelenia povolenia na uvedenie lieku Leflunomide Apotex na trh (8. septembra 2004) do 8. augusta 2012. Našlo sa 102 prípadových správ týkajúcich sa leflunomidu, z ktorých 10 možno identifikovať ako prípadové správy o nedostatočnej účinnosti/neúčinnosti lieku týkajúce sa lieku Leflunomide Apotex. 5 prípadových správ pochádzalo z Kanady a 5 z USA, pričom z Európy nepochádzali žiadne správy. V jednej prípadovej správe bola hlásená nedostatočná účinnosť v prípade, keď sa liek použil na liečbu zmiešaného ochorenia spojivového tkaniva s lupusom, čo nie je schválenou indikáciou. V prípade šiestich správ držiteľ povolenia na uvedenie na trh vykonal zisťovania na zabezpečenie kvality, pri ktorých sa nezistili žiadne problémy súvisiace s liekom Leflunomide Apotex. Výročná správa PSUR (ukončenie zberu údajov bolo 27. októbra 2011) predložená európskym orgánom nepotvrdila žiadne celosvetovo hlásené prípady nedostatočnej účinnosti, preto držiteľ povolenia na uvedenie na trh dospel k záveru, že v pomere prínosu a rizika lieku Leflunomide Apotex nedošlo k žiadnej zmene. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že údaje opísané v tejto správe PSUR nezmenili pomer prínosu a rizika lieku Leflunomide Apotex.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa nakoniec domnieval, že výsledky hlavnej bioekvivalenčnej štúdie predloženej na podporu žiadosti o udelenie povolenia na uvedenie na trh boli potvrdené inými štúdiami, ktoré nevykonávala ani neanalyzovala spoločnosť Cetero Research, pričom vo všetkých sa potvrdila vysoká miera podobnosti medzi liekom Leflunomide Apotex a referenčným liekom USA a Kanady. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto dospel k záveru, že nedostatky zistené v zariadení spoločnosti Cetero Research v Houstone nemajú vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Leflunomide Apotex.

Výbor CHMP vzal na vedomie údaje z bioekvivalenčných štúdií uskutočnených s liekom určeným pre trhy v USA a Kanade a identifikoval niektoré menšie porušenia protokolu. Výbor CHMP súhlasil, že pre uvedené trhy je generické zloženie kvalitatívne a kvantitatívne totožné a že lieky sa vyrábajú v tom istom výrobnom zariadení rovnakými výrobnými postupmi. Je preto pravdepodobné, že sa použili účinná látka a pomocné látky rovnakej kvality, hoci tieto bioekvivalenčné štúdie sa uskutočnili s referenčnými liekmi z rôznych zdrojov a na potvrdenie toho, či referenčný liek bol skutočne rovnaký vo všetkých štúdiách, nebol predložený žiadny dôkaz. Hodnoty AUC, C_{max} a T_{max} zo štúdií týkajúcich sa liekov pre trhy v USA a Kanade v stave nalačno boli porovnateľné s hodnotami získanými v štúdiu týkajúcej sa lieku pre trh v Európe, ktorá sa takisto uskutočnila v stave nalačno. Výbor CHMP však uviedol, že bioekvivalenčné štúdie uskutočnené s liekmi, ktoré nie sú referenčnými liekmi EÚ, nemožno akceptovať ako dôkaz biologickej rovnocennosti a že akékoľvek dôkazy o podobnosti liekov pre trh v EÚ a liekov pre trh mimo EÚ možno považovať len za podporné.

Pokiaľ ide o komparatívne skúšanie rozpustnosti, výbor CHMP sa nazdával, že bioekvivalenčné štúdie sú rozhodujúce na preukázanie biologickej rovnocennosti tabliet na perorálne užívanie. Podľa usmernenia o biologickej rovnocennosti možno na podporu výsledkov bioekvivalenčných štúdií predložiť štúdie rozpustnosti porovnávajúce navrhovaný liek s referenčným liekom, aby sa vyhodnotilo, či v zložení liekov existujú rozdiely, ktoré by mohli byť dôležité z hľadiska účinnosti a bezpečnosti lieku. Výbor CHMP uviedol, že hoci neboli poskytnuté výpočty f₂, záver držiteľa povolenia na uvedenie na trh podporili štúdie v dvoch médiách. Podľa nového usmernenia o biologickej rovnocennosti by sa však takéto štúdie mali vykonávať bez pridaných surfaktantov, v médiu s pH 1,2, 4,5, 6,8 a pri použití kontroly kvality. Výbor CHMP konštatoval, že takéto výsledky rozpustnosti neboli predložené.

Výbor CHMP vzal do úvahy aj hodnotenie bezpečnosti, ktoré vykonal držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ale vykonal aj samostatné vyhľadávanie v databáze EudraVigilance, pri ktorom identifikoval 14 prípadov nedostatočnej účinnosti najmä v prípade generických liekov. V desiatich prípadoch bol potenciálny súvis s liekom Leflunomide Apotex vylúčený. Zo štyroch zvyšných prípadov, ktoré možno potenciálne pripísať lieku Leflunomide Apotex, dva prípady boli spojené s artralgiou a zápalom kĺbov, ktoré nesúviseli s reumatoidnou artritídou (RA), jeden bol ovplyvnený súčasným užívaním iných liekov a posledný prípad nasvedčoval súčnému užívaniu inhibítorov TNF-alfa. Na základe dostupných údajov o bezpečnosti sa preto výbor CHMP domnieval, že neboli identifikované žiadne signály nedostatočnej účinnosti. Hoci sa spoločnosť nezaoberala žiadnymi ďalšími potenciálnymi signálmi súvisiacimi s bezpečnosťou, výbor CHMP uznal, že na základe údajov z poslednej správy PSUR (hodnotené obdobie od 28. 10. 2010 do 27. 10. 2011) neexistujú žiadne signály zvýšeného výskytu nežiaducich udalostí v porovnaní s referenčným liekom.

Výbor CHMP napokon vzal na vedomie, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh neplánuje vykonať novú bioekvivalenčnú štúdiu, pretože usúdil, že poskytol dostatok ďalších údajov na potvrdenie platnosti štúdií pre žiadosti v EÚ, do ktorých bola zapojená spoločnosť Cetero Research.

Výbor CHMP uviedol, že vo všeobecnosti bioekvivalenčné štúdie uskutočnené s liekmi, ktoré nie sú referenčnými liekmi EÚ, nemožno akceptovať ako dôkaz biologickej rovnocennosti a že akékoľvek dôkazy o podobnosti liekov pre trh v EÚ a liekov pre trh mimo EÚ možno považovať len za podporné. Výbor CHMP preto nepovažoval dostupné údaje za dostatočné na podporu biologickej rovnocennosti formy lieku Leflunomide Apotex určenej pre trh v EÚ s referenčným liekom EÚ. Predložené údaje zo skúšania rozpustnosti sa nepovažovali za úplné, pretože skúšanie sa uskutočnilo so surfaktantom a len vo vode, a preto sa ich hodnota považuje len za obmedzenú. Skutočnosť, že kvalitatívne zloženie liekov Leflunomide Apotex určených pre trh v EÚ a mimo EÚ je úplne totožné a že lieky sa vyrábajú v tom istom výrobnom zariadení rovnakými výrobnými postupmi možno považovať len za podporný dôkaz. Výbor CHMP tiež konštatoval, že v dôsledku nedostupnosti vzoriek nebolo možné opakovane analyzovať vzorky z klinickej štúdie na účely kontroly platnosti pôvodných výsledkov. Výbor CHMP tiež zbral do úvahy údaje zo správy PSUR, ktoré nenasvedčujú žiadnym bezpečnostným rizikám, ale sú nedostatočné na potvrdenie biologickej rovnocennosti lieku.

Výbor CHMP nakoniec usúdil, že potenciálne nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research rušia platnosť hlavnej bioekvivalenčnej štúdie. Výbor CHMP preto vzhľadom na vážne pochybnosti o spoľahlivosti a správnosti údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie B050309 predloženej na podporu povolenia na uvedenie na trh a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Apotex s jeho referenčným liekom EÚ nebol schopný dospieť k záveru v súvislosti s biologickou rovnocennosťou lieku Leflunomide Apotex. Výbor CHMP zaujal stanovisko, že predchádzajúce závery týkajúce sa biologickej rovnocennosti bude nutné potvrdiť zopakovaním bioekvivalenčnej štúdie.

Celkový záver a pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a má aj naďalej vážne pochybnosti v súvislosti s výsledkami kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA), pokiaľ ide o spoľahlivosť a správnosť údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie predloženej na podporu povolenia na uvedenie na trh. Z tohto dôvodu a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Apotex s jeho referenčným liekom EÚ nemožno pomer prínosu a rizika lieku Leflunomide Apotex považovať za priaznivý.

Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh, kým nebudú k dispozícii dostatočné údaje o biologической rovnocennosti.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor zvážil postup podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES pre liek Leflunomide Apotex a súvisiace názvy;
- výbor usúdil, že dostupné údaje spôsobujú vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Apotex a súvisiace názvy s referenčným liekom EÚ vzhľadom na obavy týkajúce sa spoľahlivosti údajov na základe výsledkov kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research;
- výbor usúdil, že odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh nie sú dostatočné na vyvrátenie vážnych pochybností v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Apotex a súvisiacich názvov s referenčným liekom EÚ;
- výbor sa domnieva, že vzhľadom na vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti nemožno potvrdiť pomer prínosu a rizika lieku Leflunomide Apotex a súvisiacich názvov;

výbor v dôsledku toho odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre liek Leflunomide Apotex a súvisiace názvy podľa článku 116 smernice č. 2001/83/ES, pretože

- a. pomer rizika a prínosu nemožno považovať za priaznivý a
- b. údaje na podporu žiadosti podľa článku 10 smernice č. 2001/83/ES nemožno považovať za správne.

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú stanovené v prílohe III stanoviska výboru CHMP.