

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Leflunomide Apotex (glejte Prilogo I)

Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je Evropsko agencijo za zdravila obvestila, da so bili po inšpekcijskem pregledu izraženi pomisleki o izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) v obdobju od aprila 2005 do junija 2010. Pri pregledu so odkrili pomembne primere kršitev zveznih predpisov, vključno s ponarejanjem dokumentov in manipulacijo z vzorci. Drugi centri raziskovalne ustanove Cetero Research niso bili prizadeti. V Evropski uniji so menili, da bi to lahko vplivalo na dovoljenja za promet s številnimi zdravili. EMA, CMD(h) in CHMP so začeli postopek, s katerim želijo odkriti in oceniti vso dokumentacijo zdravil, ki vključujejo študije, opravljene v zgoraj omenjeni ustanovi v navedenem časovnem obdobju. Združeno kraljestvo je 1. avgusta 2012 začelo napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za ugotovljena nacionalno odobrena zdravila. Odbor CHMP so zaprosili za oceno o tem, ali pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA), vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi zadevnih zdravil, ter za mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z odobrenimi zdravili, za katera so bile v ustanovi Cetero Research v navedenem časovnem obdobju opravljene študije ali analizirani vzorci, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Zdravilo Leflunomide Apotex vsebuje leflunomid, zaviralec sinteze pirimidina, ki spada v skupino imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil (DMARD), ki je kemijsko in farmakološko zelo heterogena. Uporablja se za zdravljenje odraslih z aktivnim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom in psoriaznim artritisom. Ena ključna študija biološke enakovrednosti B050309, opravljena za podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, je bila primerjalna študija s tremi vzporednimi skupinami, v kateri so primerjali relativno biološko uporabnost zdravila Leflunomide Apotex 20 mg tablete in referenčnega zdravila Arava 20 mg tablete za EU pri zdravih odraslih prostovoljcih na tešče. Klinična faza študije je bila opravljena januarja in februarja 2006 v centru Gateway Medical Research Inc. v St. Charlesu (ZDA), medtem ko je bila analitična faza opravljena v centru BA Research International LP v Houstonu (ZDA), statistična faza pa v centru BA Research International LP v Austinu (ZDA) februarja in marca 2006. Vsi trije centri so postali del ustanove Cetero Research. Zdravilo Leflunomide Apotex je na voljo v obliki 10- in 20-miligramskih tablet.

Kot odgovor na seznam vprašanj odbora CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil pregled razmerja med tveganji in koristmi pri zdravilu Leflunomide Apotex. Rezultati ključne študije biološke enakovrednosti so pokazali, da so bili 90-odstotni intervali zaupanja znotraj 80- do 125-odstotnih omejitev za AUC_{0–72} in C_{max}, zato se je sklepalo, da so farmakokinetični podatki dokazali, da sta zdravilo Leflunomide Apotex 20 mg tablete in referenčno zdravilo z 20-miligramskimi tabletami biološko enakovredni pri pogojih na tešče. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da vzorci plazme niso več na voljo in da zaradi tega ni bilo mogoče ponovno analizirati podatkov. Kot dodatne dokaze za biološko enakovrednost zdravila Leflunomide Apotex in referenčnega zdravila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil pregled kakovostne in količinske sestave za svoje 10- in 20-miligramske tablete, namenjene za trg v ZDA, Kanadi in Evropi, pri čemer je predpostavil, da je identična. Poleg tega so vsa zdravila Leflunomide Apotex za te trge izdelana v istem proizvodnem obratu, Apotex Inc., Toronto (Kanada), po istem proizvodnem postopku. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi podrobnosti 4 študij biološke enakovrednosti, ki so bile opravljene za podporo vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom v ZDA in Kanadi ter v katerih so primerjali zdravilo Leflunomide Apotex z referenčnim zdravilom pri pogojih na prazen in poln želodec. Študije so imele navzkrižni načrt z 2-tedenskim izplavljanjem med študijami. V vseh 4 študijah so bili 90-odstotni intervali zaupanja za AUC_{0–72} in C_{max} znotraj 80- do 125-odstotnih omejitev. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zato sklepal, da farmakokinetični podatki kažejo, da je zdravilo Leflunomide Apotex v EU biološko enakovredno referenčnima zdraviloma v ZDA in Kanadi pri pogojih na prazen in poln želodec. Študije z zdravili iz ZDA in Kanade je opravila ustanova Apotex Research Inc., Toronto, Kanada. Ker so rezultati študije biološke enakovrednosti za evropsko zdravilo skladni z rezultati za zdravila iz ZDA in Kanade, zlasti glede na rezultate ravni v

krvni plazmi, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sklepal, da podatki o biološki enakovrednosti za ZDA in Kanado podpirajo podatke iz zadevne študije biološke enakovrednosti v EU.

Na koncu je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil primerjalne profile raztapljanja za zdravilo Leflunomide Apotex 10 in 20 mg tablete ter referenčno zdravilo 10 in 20 mg tablete z različnih trgov, ki podpirajo mnenje imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da so profili raztapljanja zdravila Leflunomide Apotex in referenčnega zdravila podobni.

Glede varnostnega profila zdravila Leflunomide Apotex je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravil iskanje odsotnosti učinka/neučinkovitosti zdravila v vseh poročilih o primeru za leflunomid v globalni farmakovigilanci zbirki podatkov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, od datuma prve odobritve zdravila Leflunomide Apotex (8. septembra 2004) do 8. avgusta 2012. Odkrili so 102 poročila o primeru, povezani z leflunomidom, od katerih jih je bilo 10 opredeljenih kot odsotnost učinka/neučinkovitost zdravila Leflunomide Apotex. Pet jih je bilo iz Kanade in pet iz ZDA, medtem ko iz Evrope ni bilo nobenega poročila. V enem poročilu o primeru je bila navedena odsotnost učinkovitosti. V tem primeru se je zdravilo uporabljalo zaradi mešane bolezni vezivnega tkiva z lupusom, ki ni odobrena indikacija. Pri šestih poročilih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravil preiskave zagotavljanja kakovosti, pri katerih niso bile odkrite nobene težave, povezane z zdravilom Leflunomide Apotex. V letnem poročilu PSUR (zaključek vnosa podatkov 27. oktobra 2011), ki je bilo predloženo evropskim organom, ni bilo ugotovljenih nobenih globalnih primerov odsotnosti učinkovitosti, zato je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sklenil, da pri zdravilu Leflunomide Apotex v razmerju med tveganji in koristmi ni bilo spremembe. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da podatki v tem poročilu PSUR niso spremenili razmerja med tveganji in koristmi pri zdravilu Leflunomide Apotex.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da rezultate ključne študije biološke enakovrednosti, ki podpira vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, potrjujejo druge študije, ki niso bile izvedene ali analizirane v ustanovi Cetero Research ter so vse pokazale veliko stopnjo podobnosti med zdravilom Leflunomide Apotex in referenčnim zdravilom iz ZDA in Kanade. Zato je sklepal, da pomanjkljivosti, ki so jih odkrili v ustanovi Cetero Research v Houstonu, ne vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilu Leflunomide Apotex.

Odbor CHMP je upošteval podatke iz študij biološke enakovrednosti, opravljenih z zdravilom iz ZDA in Kanade, ter odkril nekaj manjših kršitev protokola. Odbor CHMP se je strinjal, da je generična formulacija kakovostno in količinsko enaka na navedenih trgih ter da se izdelki izdelujejo v istem proizvodnem obratu po istem proizvodnem postopku. Zato je mogoče, da se uporabljajo zdravilne učinkovine in pomožne snovi enake kakovosti, čeprav so se te študije biološke enakovrednosti opravile z različnimi viri referenčnega zdravila in niso bili predstavljeni nobeni dokazi, ki bi potrdili, da je referenčno zdravilo dejansko enako v vseh študijah. Vrednosti AUC, C_{max} in T_{max} v študijah na tešče v ZDA in Kanadi so bile primerljive z vrednostmi, ki so jih pridobili v evropski študiji, ki je bila prav tako opravljena na tešče. Odbor CHMP je navedel, da študij biološke enakovrednosti, opravljenih z referenčnimi zdravili zunaj EU, ni mogoče sprejeti kot dokaz za biološko enakovrednost ter da se lahko dokazi o podobnosti zdravil znotraj EU in zunaj nje obravnavajo samo kot podporni.

Glede primerjalnega testiranja raztapljanja je odbor CHMP menil, da so študije biološke enakovrednosti ključne za dokazovanje biološke enakovrednosti peroralnih tablet. Skladno s smernico za biološko enakovrednost se lahko študije raztapljanja, v katerih se primerja predlagano zdravilo z referenčnim zdravilom, predložijo kot podpora rezultatom študij biološke enakovrednosti, da se oceni, ali še vedno obstajajo razlike med formulacijami, ki so lahko pomembne za učinkovitost in varnost. Odbor CHMP je ugotovil, da sklep imetnika dovoljenja za promet z zdravilom podpirajo študije v dveh medijih, čeprav niso bili predloženi izračuni f₂. Skladno z novo smernico za biološke enakovrednosti je treba take študije opraviti brez dodajanja surfaktantov, v mediju s pH 1,2, 4,5, 6,8 in z metodo kontrole kakovosti. Odbor CHMP je ugotovil, da taki rezultati za raztapljanje niso bili predloženi.

Odbor CHMP je prav tako upošteval varnostno oceno, ki jo je opravil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vendar je izvedel ločeno iskanje v zbirki EudraVigilance, pri čemer je odkril 14 primerov z

odsotnostjo učinkovitosti, predvsem pri generičnih zdravilih. Pri desetih od teh primerov je bila izključena morebitna vpletenost zdravila Leflunomide Apotex. Od preostalih štirih primerov, ki so morebitno povezani z zdravilom Leflunomide Apotex, sta dva vključevala artralgijsko in otekle sklepe, ki niso bili povezani z revmatoidnim artritisom (RA), enega je povzročila sočasna uporaba drugih zdravil, zadnji primer pa kaže povezavo s sočasno uporabo zaviralcev TNF-alfa. Na podlagi razpoložljivih varnostnih podatkov je odbor CHMP menil, da ni bila ugotovljena nobena težava z odsotnostjo učinkovitosti. Čeprav družba ni omenila nobenih drugih morebitnih varnostnih težav, je odbor CHMP na podlagi zadnjega poročila PSUR (obdobje poročanja od 28. 10. 2010 do 27. 10. 2011) potrdil, da ni znakov povečanja neželenih dogodkov v primerjavi z referenčnim zdravilom.

Odbor CHMP je ugotovil, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni načrtoval nove študije biološke enakovrednosti, saj je menil, da so predloženi dodatni podatki zadostni za potrditev veljavnosti študij za vloge v EU, pri katerih je bila vključena ustanova Cetero Research.

Odbor CHMP je navedel, da študij biološke enakovrednosti, opravljenih z referenčnimi zdravili zunaj EU, ni mogoče sprejeti kot dokaz za biološko enakovrednost ter da se lahko dokazi o podobnosti zdravil znotraj EU in zunaj nje obravnavajo samo kot podporni. Zato je odbor CHMP menil, da razpoložljivi podatki niso zadostni za podporo biološke enakovrednosti formulacije zdravila Leflunomide Apotex v EU in referenčnega zdravila v EU. Predloženi podatki o testiranju raztapljanja niso bili popolni, saj je bilo opravljeno s surfaktantom in samo v vodi, zato se šteje, da ima samo omejeno vrednost. Dejstvo, da je kakovostna sestava zdravil Leflunomide Apotex popolnoma enaka znotraj EU in zunaj nje ter da se zdravila izdelujejo v istem proizvodnem obratu po istem proizvodnem postopku, se lahko obravnava samo kot podporni dokaz. Odbor CHMP je prav tako ugotovil, da zaradi pomanjkljive razpoložljivosti vzorcev ni bilo mogoče ponovno analizirati vzorcev iz klinične študije, da bi se tako preverila veljavnost izvirnih ugotovitev. Odbor CHMP je pregledal tudi podatke v poročilu PSUR, ki niso kazali na nobene varnostne težave, vendar to ni bilo zadostno za potrditev biološke enakovrednosti zdravila.

Odbor CHMP je sklenil, da morebitne pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research, razveljavijo ključno študijo biološke enakovrednosti. Zaradi resnih pomislekov glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti B050309, predložene kot podpora za dovoljenje za promet z zdravilom, ter zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravila Leflunomide Apotex in referenčnega zdravila v EU, odbor CHMP ni mogel sklepati o biološki enakovrednosti zdravila Leflunomide Apotex. Odbor CHMP je menil, da bo treba prejšnje zaključke glede biološke enakovrednosti potrditi s ponovno izvedbo študije biološke enakovrednosti.

Splošni zaključek ter razmerje med tveganji in koristmi

Na podlagi ocene razpoložljivih podatkov ima odbor CHMP še vedno resne dvome zaradi ugotovitev inšpekcijskega pregleda prostorov ustanove Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti, predložene kot podpora za dovoljenje za promet z zdravilom. Zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravila Leflunomide Apotex in referenčnega zdravila v EU, razmerja med tveganji in koristmi pri zdravilu Leflunomide Apotex ni mogoče obravnavati kot pozitivnega.

Odbor CHMP je zato predlagal začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, dokler ustrezni podatki o biološki enakovrednosti ne bodo na voljo.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Leflunomide Apotex in povezana imena.

- Odbor je menil, da so razpoložljivi podatki povzročili resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravila Leflunomide Apotex in povezanih imen ter referenčnega zdravila v EU zaradi pomislekov glede zanesljivosti podatkov, ki so bili izpostavljeni v ugotovitvah inšpekcijskega pregleda ustanove Cetero Research.
- Odbor je menil, da odgovori imetnika dovoljenja za promet z zdravilom niso zadostni, da bi zavrnili resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravila Leflunomide Apotex in povezanih imen ter referenčnega zdravila v EU.
- Odbor je mnenja, da zaradi resnih dvomov glede dokazov o biološki enakovrednosti ni mogoče potrditi razmerja med tveganji in koristmi zdravila Leflunomide Apotex in povezanih imen.

je odbor priporočil začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom Leflunomide Apotex in povezanimi imeni v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES, ker

- a. razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno ter
- b. podatki, ki naj bi podprli vlogo v skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES, niso pravilni.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so določeni v Prilogi III mnenja odbora CHMP.