

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Leflunomide Apotex (se bilaga I)

USA:s Food and Drug Administration informerade Europeiska läkemedelsmyndigheten om att det efter en inspektion av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har väckts farhågor över hur bioanalytiska studier utfördes under perioden april 2005–juni 2010. Vid inspektionen fastställdes betydande fall av oriktigheter och överträdelser av de federala författningarna, däribland förfalskning av dokument och manipulation av prov. Inga andra Cetero Research-anläggningar berördes. Inom Europeiska unionen ansågs detta potentiellt kunna påverka godkännandena för försäljning för ett antal läkemedel. EMA, CMD(h) och CHMP inledde ett förfarande för att identifiera och bedöma alla läkemedelsunderlag för studier som utförts vid ovan nämnda anläggning under den fastställda tidsperioden. Den 1 augusti 2012 inledde Storbritannien ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för de identifierade nationellt godkända produkterna. CHMP ombads bedöma huruvida bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har påverkat de berörda läkemedlens nytta-riskförhållande samt att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av godkända läkemedel för vilka studier har utförts eller prov analyserats av Cetero Research, under den fastställda tidsperioden, bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Leflunomide Apotex innehåller leflunomid, en hämmare av syntesen av pyrimidin som tillhör läkemedelsklassen DMARD (sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel), som är kemiskt och farmakologiskt mycket heterogen. Det används vid behandling av vuxna med aktiv måttlig till allvarlig reumatisk artrit och psoriasisartrit. Den enda pivotala bioekvivalensstudien B050309 till stöd för ansökan om godkännande för försäljning var en jämförande, parallell, trearmad studie som utfördes för att jämföra relativ biotillgänglighet av Leflunomide Apotex 20 mg tabletter med den av EU:s referensprodukt Arava 20 mg tabletter hos friska, vuxna frivilliga under fastande tillstånd. Den kliniska fasen av studien utfördes i januari och februari 2006 vid Gateway Medical Research Inc. i St. Charles (USA), medan den analytiska fasen utfördes vid BA Research International LP i Houston (USA) och den statistiska fasen utfördes vid BA Research International LP i Austin (USA) i februari och mars 2006. Alla tre anläggningar kom att ingå i Cetero Research. Leflunomide Apotex finns som 10 mg och 20 mg tabletter.

Som svar på CHMP:s frågelista lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en granskning av nytta-riskförhållandet för Leflunomide Apotex. Resultaten av den pivotala bioekvivalensstudien visade att de 90-procentiga konfidensintervallen låg innanför gränserna på 80 procent till 125 procent för AUC₀₋₇₂ och C_{max} och de farmakokinetiska uppgifterna ansågs därför påvisa att Leflunomide Apotex 20 mg tabletter och referensprodukten 20 mg tabletter var bioekvivalenta under fastande tillstånd. Innehavaren av godkännande för försäljning menade att plasmaprover inte längre är tillgängliga och att det därför inte är möjligt att analysera uppgifterna på nytt. Som ytterligare bevis för bioekvivalensen av Leflunomide Apotex med referensprodukten lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in en översikt av kvalitativ och kvantitativ sammansättning av dess tabletter på 10 och 20 mg avsedda för USA:s, Kanadas och EU:s marknader, och ansåg dem vara identiska. Dessutom tillverkas alla Leflunomide Apotex-produkter för dessa marknader vid samma tillverkningsplats, Apotex Inc., Toronto (Kanada), i enlighet med samma tillverkningsprocess. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade dessutom in närmare uppgifter om fyra bioekvivalensstudier, som utförts till stöd för ansökan om godkännande för försäljning i USA och Kanada, där Leflunomide Apotex jämfördes med deras referensprodukt, under fastande och icke-fastande tillstånd. Studierna hade en cross-over-utformning med två veckors wash-out-period mellan studieperioderna. I samtliga fyra studier låg de 90-procentiga konfidensintervallen för AUC₀₋₇₂ och C_{max} innanför gränserna på 80 procent till 125 procent. Innehavaren av godkännande för försäljning fann därför att de farmakokinetiska uppgifterna visade att EU:s Leflunomide Apotex är bioekvivalent med både USA:s och Kanadas referensprodukter under fastande och icke-fastande tillstånd. Studierna med USA:s och Kanadas produkter utfördes av Apotex Research Inc., Toronto, Kanada. Eftersom resultaten från bioekvivalensstudien för den europeiska produkten ligger i linje med resultaten för USA:s och Kanadas produkter, särskilt vad gäller resultaten av blodplasmahalter, fann innehavaren av godkännande för försäljning att USA:s och Kanadas bioekvivalensdata stödjer uppgifterna från EU:s ifrågasatta bioekvivalensstudie.

Slutligen lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in jämförande upplösningssprofiler mellan Leflunomide Apotex 10 och 20 mg tabletter och referensprodukten 10 och 20 mg tabletter från olika marknader, vilka ger stöd åt den uppfattning innehavaren av godkännande för försäljning hade att Leflunomide Apotex och referensprodukten har liknande upplösningssprofiler.

Vad gäller säkerhetsprofilen för Leflunomide Apotex sökte innehavaren av godkännande för försäljning efter bristande effekt/läkemedelsineffektivitet i samtliga fallrapporter för leflunomid i hela säkerhetsövervakningsdatabasen tillhörande innehavaren av godkännande för försäljning, från datumet för det första godkännandet av Leflunomide Apotex (8 september 2004) till den 8 augusti 2012. 102 fallrapporter förknippade med leflunomid identifierades, av vilka 10 kunde identifieras som fallrapporter om bristande effekt/ineffektivt läkemedel, alla förknippade med Leflunomide Apotex. Fem rapporter kom från Kanada och fem från USA, men inga rapporter kom från Europa. I en fallrapport rapporterades bristande effekt där produkten använts för "lupus mixed connective tissue disease", som inte är en godkänd indikation. För sex av rapporterna utfördes kvalitetssäkrande undersökningar av innehavaren av godkännande för försäljning och inga problem identifierades med Leflunomide Apotex. I de årliga PSUR (dataspärrpunkt den 27 oktober 2011) som lämnades in till de europeiska myndigheterna fastställdes inga fall av bristande effekt som rapporterats globalt och innehavaren av godkännande för försäljning drog därför slutsatsen att det inte fanns någon förändring av nytta-riskförhållandet för Leflunomide Apotex. Innehavaren av godkännande för försäljning fann att uppgifterna i denna PSUR inte förändrade nytta-riskförhållandet för Leflunomide Apotex.

Sammanfattningsvis ansåg innehavaren av godkännande för försäljning att resultaten från den pivotala bioekvivalensstudien som stödjer ansökan om godkännande för försäljning bekräftas av de andra studierna som utförts vid, eller analyserats av, Cetero Research, vilka alla visade en hög grad av likhet mellan Leflunomide Apotex och USA:s och Kanadas referensprodukt. Innehavaren av godkännande för försäljning drog därför slutsatsen att de fastställda bristerna vid Cetero Research Houston-anläggningen inte påverkar nytta-riskförhållandet för Leflunomide Apotex.

CHMP noterade uppgifterna från de bioekvivalensstudier som utförts med USA:s och Kanadas produkt och identifierade vissa mindre protokollöverträdelser. CHMP höll med om att den generiska formuleringen är kvalitativt och kvantitativt likartad för de marknader som hänvisas till och att produkterna tillverkas på samma tillverkningsplats, med hjälp av samma tillverkningsprocess. Det är därför troligt att samma kvalitet av aktiv substans och hjälpämnen används, även om dessa bioekvivalensstudier utfördes med olika källor av referensprodukten och inga bevis lades fram för att bekräfta att referensprodukten faktiskt är densamma i samtliga studier. AUC, Cmax och Tmax i USA:s och Kanadas studier i fastande tillstånd var jämförbara med värdena från den europeiska studien, som också utfördes i fastande tillstånd. CHMP menade dock att bioekvivalensstudier som utförts med icke-EU referensprodukter inte kan accepteras som bevis för bioekvivalens och att alla bevis för produktlikhet mellan produkter som tillverkats inom EU och utanför EU bara kan betraktas som understödjande bevisning.

Vad gäller de jämförande upplösningstesterna ansåg CHMP att bioekvivalensstudier är avgörande för att påvisa bioekvivalens för orala tabletter. Enligt bioekvivalensriktlinjerna kan upplösningssstudier där den föreslagna produkten jämförs med referensprodukten lämnas in som stöd för resultaten av bioekvivalensstudier, för att utvärdera huruvida det fortfarande finns skillnader mellan formuleringarna som kan vara relevanta för effekten och säkerheten. Trots att inga f2-beräkningar lämnats in fann CHMP stöd för den slutsats som dragits av innehavaren av godkännande för försäljning baserat på studierna i de två medierna. Enligt de nya bioekvivalensriktlinjerna bör sådana studier dock utföras utan tillägg av yttaktiva ämnen och vid media-pH 1,2, 4,5, 6,8 samt med kvalitetskontrollmetoden. CHMP noterade att sådana upplösningssresultat inte tillhandahållits.

CHMP noterade även den säkerhetsbedömning som utförts av innehavaren av godkännande för försäljning men utförde en separat sökning av EudraVigilance, och fastställde 14 fall av bristande effekt specifikt för generiska produkter. I tio av dessa fall uteslöts den potentiella inblandningen av Leflunomide Apotex. Av de fyra återstående fall som potentiellt kunde förklaras med Leflunomide Apotex, utgjordes två av artralgi och svullna leder som inte var relaterade till reumatisk artrit (RA), medan ett fall stördes av samtidigt bruk

av andra läkemedel och det sista tydde på samtidigt bruk av TNF-alfa-hämmare. Utifrån de tillgängliga säkerhetsuppgifterna ansåg därför CHMP att ingen signal på bristande effekt identifierades. Trots att företaget inte diskuterade andra potentiella säkerhetssignaler medgav CHMP att det inte finns några signaler på ökade oönskade händelser i jämförelse med referensprodukten, baserat på uppgifterna i den senaste PSUR (rapporteringsperiod 28.10.2010 till 27.10.2011).

Slutligen noterade CHMP att innehavaren av godkännande för försäljning inte planerade att utföra någon ny bioekvivalensstudie, utan ansåg att de tillhandahållna kompletterande uppgifterna räckte för att bekräfta validiteten av studierna för de EU-ansökningar i vilka Cetero Research ingick.

I allmänhet menade CHMP att bioekvivalensstudier som utförts med icke-EU referensprodukter inte kan accepteras som bevis för bioekvivalens och att alla bevis för produktlikhet mellan EU- och icke-EU-produkter bara kan betraktas som understödjande bevisning. Därför ansåg inte CHMP att de tillgängliga uppgifterna var tillräckliga för att stödja bioekvivalensen av EU:s formulering av Leflunomide Apotex med EU:s referensprodukt. De inlämnade uppgifterna från upplösningstesterna ansågs vara ofullständiga eftersom dessa hade utförts med ett ytaktivt ämne och endast i vatten och därför endast ansågs vara av begränsat värde. Att de kvalitativa sammansättningarna av Leflunomide Apotex-produkter som tillverkas inom EU och utanför EU är helt identiska och att produkterna tillverkas vid samma tillverkningsanläggning med hjälp av samma tillverkningsprocess kan bara betraktas som understödjande bevisning. CHMP noterade dessutom att den bristande tillgången till prov gjorde det omöjligt att göra en ny analys av proven från den kliniska studien för att kontrollera de ursprungliga fyndens validitet. CHMP noterade även PSUR-uppgifterna som inte påvisade några säkerhetsproblem, även om dessa inte räcker för att bekräfta produktens bioekvivalens.

Sammanfattningsvis fann CHMP att den pivotala bioekvivalensstudien tillbakavisas av de potentiella bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna. Till följd av de allvarliga tvivlen över tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien B050309, som lämnats in till stöd för godkännandet för försäljning, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Leflunomide Apotex med EU:s referensprodukt, var det inte möjligt för CHMP att fastställa bioekvivalensen av Leflunomide Apotex. CHMP ansåg att de tidigare slutsatserna om bioekvivalensen behöver bekräftas genom upprepning av bioekvivalensstudien.

Övergripande slutsats och nytta-riskförhållande

Efter att ha bedömt de tillgängliga uppgifterna har CHMP fortfarande allvarliga tvivel till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA), beträffande tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien som lämnats in till stöd för godkännandet för försäljning. Därför, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Leflunomide Apotex med EU:s referensprodukt, kan inte nytta-riskförhållandet för Leflunomide Apotex betraktas som gynnsamt.

CHMP rekommenderade därför ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning tills tillräckliga bioekvivalensdata finns tillgängliga.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för Leflunomide Apotex och associerade namn.
- Kommittén fann att de tillgängliga uppgifterna gav upphov till allvarliga tvivel över bevisen för bioekvivalens av Leflunomide Apotex och associerade namn med EU:s referensprodukt med tanke på farhågor över uppgifternas tillförlitlighet, till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna.

- Kommittén fann att svaren från innehavaren av godkännande för försäljning inte är tillräckliga för att tillbakavisa de allvariga tvivlen över bevisen för bioekvivalens av Leflunomide Apotex och associerade namn med EU:s referensprodukt.
- Kommittén anser att de allvariga tvivlen beträffande bevisen för bioekvivalens medför att nytta-riskförhållandet för Leflunomide Apotex och associerade namn inte kan bekräftas.

Till följd av detta rekommenderade kommittén ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för Leflunomide Apotex och associerade namn, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, eftersom

- a. nytta-riskförhållandet inte kan anses vara gynnsamt och
- b. de närmare uppgifterna till stöd för ansökan enligt artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte kan anses vara korrekta.

Villkoren för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning återfinns i bilaga III till CHMP:s yttrande.