

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die
Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Leflunomide Actavis (siehe Anhang I)

Die US-Behörde zur Lebens- und Arzneimittelüberwachung (FDA) informierte die Europäische Arzneimittel-Agentur, dass nach einer Inspektion Bedenken gegen die Durchführung von bioanalytischen Studien erhoben wurden, die von April 2005 bis Juni 2010 in den Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) vorgenommen worden waren. Bei der Inspektion wurden Fälle von schwerem Fehlverhalten sowie von Verstößen gegen Bundesgesetze aufgedeckt, einschließlich der Fälschung von Dokumenten und der Manipulation von Proben. Andere Standorte von Cetero Research waren nicht betroffen.

In der Europäischen Union bestand die Ansicht, dass dies möglicherweise die Genehmigungen für das Inverkehrbringen einer Reihe von Arzneimitteln beeinflussen könnte. Die EMA, die CMD(h) und der CHMP leiteten ein Verfahren zur Ermittlung und Bewertung aller Arzneimittel-Dossiers ein, die Studien beinhalten, welche in der oben erwähnten Einrichtung während des ermittelten Zeitraums durchgeführt worden waren. Am 1. August 2012 leitete das Vereinigte Königreich für die ermittelten national zugelassenen Arzneimittel ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Der CHMP wurde ersucht zu prüfen, ob die Mängel bei der Durchführung bioanalytischer Studien durch die Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel haben, sowie ein Gutachten zu der Frage zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von zugelassenen Arzneimitteln, für die während des ermittelten Zeitraums von Cetero Research Studien durchgeführt oder Proben analysiert wurden, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Leflunomide Actavis enthält Leflunomid, einen Pyrimidin-Synthese-Hemmer, der zu der Arzneimittelgruppe der antirheumatischen Basistherapeutika (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) gehört, die chemisch und pharmakologisch sehr heterogen sind. Es ist für die Behandlung von Erwachsenen mit aktiver mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis und Psoriasisarthritis angezeigt. Die einzelne zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie 125-07 wurde im Mai 2008 in den Einrichtungen von Cetero Research in Houston durchgeführt. Leflunomid Actavis ist als 10 mg-, 20 mg- und 100 mg-Filmtabletten erhältlich.

In seiner Antwort auf die Liste von Fragen des CHMP erklärte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass das Arzneimittel Leflunomide Actavis nie in Verkehr gebracht worden war und auch gegenwärtig auf keinem Markt erhältlich ist. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen befindet sich zurzeit im Prozess der Rücknahme der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in allen EU-Mitgliedstaaten und reichte deshalb keine Antworten auf die Liste der Fragen des CHMP ein.

Abschließend war der CHMP der Ansicht, dass die zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie aufgrund der potenziellen Mängel bei der Durchführung von bioanalytischen Studien in den Einrichtungen von Cetero Research ungültig ist. Angesichts der ernsthaften Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie 125-07, die zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Leflunomide Actavis und seinem EU-Referenzarzneimittel konnte der CHMP keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz von Leflunomide Actavis ziehen. Der CHMP war der Meinung, dass die früheren Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz durch eine Wiederholung der Bioäquivalenzstudie bestätigt werden müssen.

Übergreifende Schlussfolgerung und Nutzen-Risiko-Verhältnis

Da von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine Daten in Beantwortung der Liste von Fragen des CHMP vorgelegt wurden, hatte der CHMP infolge der Feststellungen bei der Inspektion der Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) weiterhin ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie, die zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde. Daher und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Leflunomide Actavis und seinem EU-Referenzarzneimittel kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomide Actavis nicht als günstig erachtet werden.

Der CHMP empfahl daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bis angemessene Bioäquivalenzdaten zur Verfügung gestellt werden.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Leflunomide Actavis und zugehörige Bezeichnungen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten angesichts der Bedenken, die durch die Feststellungen bei der Inspektion in den Einrichtungen von Cetero Research im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Daten aufgeworfen wurden, Anlass für ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz von Leflunomide Actavis und zugehörigen Bezeichnungen mit dem EU-Referenzarzneimittel gaben.
- Der Ausschuss vertritt die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomide Actavis und zugehörige Bezeichnungen in Anbetracht der ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz nicht bestätigt werden kann –

empfehl der Ausschuss daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Leflunomide Actavis und zugehörigen Bezeichnungen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG, da

- a. das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig erachtet werden kann und
- b. die Angaben, welche den Antrag gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG stützen, nicht als korrekt erachtet werden können.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang III des Gutachtens des CHMP angeführt.