

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή των αδειών
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Leflunomide Actavis (βλ. Παράρτημα Ι)

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ότι, κατόπιν επιθεώρησης, διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τον τρόπο διενέργειας βιοαναλυτικών μελετών στις εγκαταστάσεις της Cetero Research στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ) κατά την περίοδο από τον Απρίλιο του 2005 έως τον Ιούνιο του 2010. Κατά την επιθεώρηση διαπιστώθηκαν σοβαρές περιπτώσεις αντιδεοντολογικής συμπεριφοράς και παραβίασης της ομοσπονδιακής νομοθεσίας, όπως μεταξύ άλλων παραποίηση εγγράφων και χειραγώγηση δειγμάτων. Οι διαπιστώσεις αυτές δεν αφορούν τις λοιπές εγκαταστάσεις της Cetero Research. Εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης τέθηκε το ζήτημα των επιπτώσεων που θα μπορούσαν να έχουν αυτά τα ευρήματα στις άδειες κυκλοφορίας αρκετών φαρμακευτικών προϊόντων. Ο EMA, η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) και η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) κίνησαν διαδικασία για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση όλων των φακέλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιλαμβάνουν μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν στις προαναφερθείσες εγκαταστάσεις κατά την υπό εξέταση χρονική περίοδο. Την 1η Αυγούστου 2012, το Ηνωμένο Βασίλειο κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα επίμαχα προϊόντα που είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε εθνικό επίπεδο. Ζητήθηκε από τη CHMP να αξιολογήσει το κατά πόσον οι ελλείψεις στον τρόπο διενέργειας των βιοαναλυτικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν από τη Cetero Research στις εγκαταστάσεις στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ) επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία διενεργήθηκαν μελέτες ή αναλύθηκαν δείγματα από τη Cetero Research κατά την εξεταζόμενη χρονική περίοδο πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Το Leflunomide Actavis περιέχει λεφλουνομίδη, η οποία είναι αναστολέας σύνθεσης της πυριμιδίνης. Η λεφλουνομίδη ανήκει στην ομάδα των τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (DMARD), τα οποία χαρακτηρίζονται από μεγάλη χημική και φαρμακολογική ετερογένεια. Ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα. Η μοναδική βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας αριθ. 125-07 διενεργήθηκε τον Μάιο του 2008 στις εγκαταστάσεις της Cetero Research στο Χιούστον. Το Leflunomide Actavis διατίθεται υπό μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων 10 mg, 20 mg και 100 mg.

Ως απάντηση στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) δήλωσε ότι το προϊόν ουδέποτε κυκλοφόρησε στην αγορά και ότι επί του παρόντος δεν διατίθεται σε καμία αγορά. Ο ΚΑΚ έχει ξεκινήσει διαδικασία απόσυρσης των αιτήσεων άδειας κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ και, κατά συνέπεια, δεν παρέσχε απαντήσεις στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP.

Εν κατακλείδι, η CHMP έκρινε ότι οι δυνητικές ελλείψεις στον τρόπο διενέργειας των βιοαναλυτικών μελετών στις εγκαταστάσεις της Cetero Research καθιστούν άκυρη τη βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Κατά συνέπεια, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων της βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας αριθ. 125-07 που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και ελλείπει αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Actavis και του συναφούς προϊόντος αναφοράς στην ΕΕ, η CHMP δεν ήταν σε θέση να αποφανθεί επί της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Actavis. Ως εκ τούτου, διατύπωσε τη γνώμη ότι τα προηγούμενα πορίσματα σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω επανάληψης της μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Γενικό πόρισμα και σχέση οφέλους-κινδύνου

Καθώς ο ΚΑΚ δεν υπέβαλε δεδομένα σε απάντηση στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP και λόγω των ευρημάτων από την επιθεώρηση των εγκαταστάσεων της Cetero Research στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ), η CHMP εξακολουθεί να διατηρεί σοβαρές αμφιβολίες ως προς την αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων της κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκε προς

υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Επομένως, σε συνδυασμό και με την απουσία αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Actavis και του συναφούς προϊόντος αναφοράς στην ΕΕ, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Actavis δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας έως ότου παρασχεθούν επαρκή δεδομένα βιοϊσοδυναμίας.

Λόγοι για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για το Leflunomide Actavis και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Actavis και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το προϊόν αναφοράς στην ΕΕ, λόγω των ανησυχιών που διατυπώθηκαν σχετικά με την αξιοπιστία των δεδομένων κατόπιν της επιθεώρησης στις εγκαταστάσεις της Cetero Research.
- Η επιτροπή είναι της γνώμης ότι, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Actavis και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Leflunomide Actavis και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, διότι

α) η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική και

β) τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση όπως προβλέπεται στο άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ δεν μπορούν να θεωρηθούν ορθά.

Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο Παράρτημα III της γνώμης της CHMP.