

Παράρτημα ΙΙ

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

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Leflunomide Apotex (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 Apotex 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. Το Leflunomide Apotex χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα. Η μοναδική βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας αριθ. B050309, η οποία διενεργήθηκε προς στήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ήταν μια συγκριτική, παράλληλη μελέτη τριών σκελών σύγκρισης της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ του Leflunomide Apotex 20 mg δισκία και του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ με την ονομασία Arava 20 mg σε υγιείς, ενήλικες εθελοντές υπό συνθήκες νηστείας. Η κλινική φάση της μελέτης διενεργήθηκε τον Ιανουάριο και τον Φεβρουάριο του 2006 στις εγκαταστάσεις της Gateway Medical Research Inc., στην πόλη Σεν Τσαρλς των ΗΠΑ, η δε αναλυτική φάση στις εγκαταστάσεις της BA Research International LP στην πόλη Χιούστον των ΗΠΑ και η στατιστική φάση στις εγκαταστάσεις της BA Research International LP στην πόλη Ώστιν, των ΗΠΑ τον Φεβρουάριο και τον Μάρτιο του 2006. Και οι τρεις εγκαταστάσεις συγχωνεύθηκαν με την Cetero Research. Το Leflunomide Apotex διατίθεται υπό μορφή δισκίων των 10 mg και των 20 mg.

Στις απαντήσεις του στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλε τα αποτελέσματα της επανεξέτασης της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Apotex. Από τα αποτελέσματα της βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας προέκυψε ότι τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% για την περιοχή κάτω από την καμπύλη AUC 0-72 και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ενέπιπταν εντός του εύρους τιμών 80% - 125% και ότι, κατ' επέκταση, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υπέδειξαν βιοϊσοδυναμία του Leflunomide Apotex, δισκία των 20 mg και του προϊόντος αναφοράς, δισκία των 20 mg, υπό συνθήκες νηστείας. Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι τα δείγματα πλάσματος δεν είναι πλέον διαθέσιμα και ότι, ως εκ τούτου, δεν υπάρχει δυνατότητα επαναληπτικής ανάλυσης των δεδομένων. Ως επιπλέον αποδεικτικό στοιχείο της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Apotex και του προϊόντος αναφοράς, ο ΚΑΚ υπέβαλε μια επισκόπηση της ποιοτικής και της ποσοτικής σύνθεσης των δισκίων των 10 και των 20 mg, τα οποία προορίζονται για τις αγορές των ΗΠΑ, του Καναδά και της Ευρώπης, θεωρώντας τα πανομοιότυπα. Συν τοις άλλοις, όλα τα προϊόντα Leflunomide Apotex που προορίζονται γι' αυτές τις αγορές παρασκευάζονται στις ίδιες εγκαταστάσεις παραγωγής, Apotex Inc., στο Τορόντο

του Καναδά, σύμφωνα με την ίδια διαδικασία παρασκευής. Ο ΚΑΚ υπέβαλε επίσης αναλυτικά στοιχεία από 4 μελέτες βιοϊσοδυναμίας οι οποίες διενεργήθηκαν προς στήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στις ΗΠΑ και στον Καναδά, στο πλαίσιο των οποίων το Leflunomide Arotex συγκρίθηκε με το προϊόν αναφοράς υπό συνθήκες νηστείας και μετά από γεύμα. Οι μελέτες ήταν διασταυρούμενες και περιελάμβαναν περίοδο διακοπής του φαρμάκου διάρκειας 2 εβδομάδων. Και στις 4 μελέτες, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% για την AUC 0-72 και τη C_{max} ενέπιπταν εντός του εύρους τιμών 80% - 125%. Κατά συνέπεια, ο ΚΑΚ έκρινε ότι τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν βιοϊσοδυναμία του Leflunomide Arotex που κυκλοφορεί στην ΕΕ τόσο με το αμερικανικό όσο και με το καναδικό προϊόν αναφοράς υπό συνθήκες νηστείας και μετά από γεύμα. Οι μελέτες με το αμερικανικό και το καναδικό προϊόν διενεργήθηκαν από την Arotex Research Inc. στο Τορόντο του Καναδά. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της μελέτης βιοϊσοδυναμίας του ευρωπαϊκού προϊόντος συμπίπτουν με τα αποτελέσματα για το αμερικανικό και το καναδικό προϊόν, ιδίως όσον αφορά τα επίπεδα στο πλάσμα του αίματος, ο ΚΑΚ θεώρησε ότι τα δεδομένα βιοϊσοδυναμίας για το αμερικανικό και το καναδικό προϊόν υποστηρίζουν τα δεδομένα της αμφισβητούμενης μελέτης βιοϊσοδυναμίας για το προϊόν που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Τέλος, ο ΚΑΚ υπέβαλε συγκριτική καμπύλη διάλυσης του Leflunomide Arotex, δισκία των 10 και 20 mg, και του προϊόντος αναφοράς, δισκία των 10 και 20 mg, από διάφορες αγορές, τα οποία υποστηρίζουν την άποψή του ότι η καμπύλη διάλυσης του Leflunomide Arotex είναι παρόμοια με την καμπύλη διάλυσης του προϊόντος αναφοράς.

Όσον αφορά την εικόνα ασφάλειας του Leflunomide Arotex, ο ΚΑΚ αναζήτησε στη συνολική του βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης τυχόν αναφορές περιστατικών μη επίδρασης / αναποτελεσματικότητας της λεφλουνομίδης, από την ημερομηνία της πρώτης έγκρισης του Leflunomide Arotex (8 Σεπτεμβρίου 2004) έως τις 8 Αυγούστου 2012. Εντοπίστηκαν 102 αναφορές περιστατικών που σχετίζονταν με τη λεφλουνομίδα, εκ των οποίων 10 αφορούσαν μη επίδραση / αναποτελεσματικότητα του Leflunomide Arotex. Εξ αυτών, 5 προέρχονταν από τον Καναδά και 5 από τις ΗΠΑ, ενώ δεν υπήρχαν αναφορές από την Ευρώπη. Για ένα περιστατικό αναφέρθηκε μη επίδραση του προϊόντος όταν αυτό χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση ερυθηματώδους λύκου (μεικτή νόσος του συνδετικού ιστού), ο οποίος δεν αποτελεί όμως εγκεκριμένη ένδειξη. Για έξι εκ των αναφορών, ο ΚΑΚ διενήργησε έρευνες διασφάλισης ποιότητας οι οποίες δεν κατέδειξαν προβλήματα σε σχέση με το Leflunomide Arotex. Η ετήσια έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) (καταληκτική ημερομηνία υποβολής της έκθεσης η 27η Οκτωβρίου 2011) που υποβλήθηκε στις ευρωπαϊκές αρχές δεν περιείχε αναφορές περιστατικών απουσίας επίδρασης σε παγκόσμιο επίπεδο και, ως εκ τούτου, ο ΚΑΚ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν επήλθε καμία μεταβολή στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Arotex. Ο ΚΑΚ θεώρησε ότι τα δεδομένα που περιγράφονται στη συγκεκριμένη ΕΠΠΑ δεν μεταβάλλουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Arotex.

Εν κατακλείδι, ο ΚΑΚ ήταν της άποψης ότι τα αποτελέσματα της βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας προς στήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας επιβεβαιώνονται από άλλες μελέτες οι οποίες αφενός δεν διενεργήθηκαν ούτε αναλύθηκαν από τη Cetero Research και, αφετέρου, υπέδειξαν στο σύνολό τους υψηλό βαθμό ομοιότητας του Leflunomide Arotex με το αμερικανικό και το καναδικό προϊόν αναφοράς. Επομένως, ο ΚΑΚ φρονεί ότι οι ελλείψεις που διαπιστώθηκαν στις εγκαταστάσεις της Cetero Research στο Χιούστον δεν επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Arotex.

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση τα δεδομένα από τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν για το αμερικανικό και το καναδικό προϊόν και παρατήρησε κάποιες επουσιώδεις παραβιάσεις του πρωτοκόλλου. Η CHMP συμφώνησε ότι το γενόσημο σκεύασμα είναι ποιοτικά και ποσοτικά το ίδιο στις αναφερθείσες αγορές και ότι τα προϊόντα παρασκευάζονται στις ίδιες εγκαταστάσεις παραγωγής και με την ίδια διαδικασία παρασκευής. Είναι επομένως ευλογοφανές ότι χρησιμοποιούνται δραστικές ουσίες και έκδοχα εφάμιλλης ποιότητας, παρόλο που στις συγκεκριμένες μελέτες βιοϊσοδυναμίας χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικές πηγές του προϊόντος αναφοράς και δεν υποβλήθηκαν αποδεικτικά στοιχεία που να επιβεβαιώνουν ότι το προϊόν αναφοράς ήταν όντως το ίδιο σε όλες τις μελέτες. Οι τιμές των AUC, C_{max} και T_{max} υπό συνθήκες νηστείας στην αμερικανική και στην καναδική μελέτη ήταν συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες τιμές που προέκυψαν από την ευρωπαϊκή μελέτη, η οποία

διενεργήθηκε ομοίως υπό συνθήκες νηστείας. Πάντως, η CHMP δήλωσε ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν με προϊόντα αναφοράς που δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ δεν μπορούν να γίνουν δεκτές ως αποδεικτικά στοιχεία βιοϊσοδυναμίας και ότι τυχόν στοιχεία περί της ομοιότητας μεταξύ προϊόντων που κυκλοφορούν και προϊόντων που δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ αποτελούν απλά και μόνο υποστηρικτικές ενδείξεις.

Όσον αφορά τις συγκριτικές δοκιμές διάλυσης, η CHMP φρονεί ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας είναι καθοριστικές για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας των πόσιμων δισκίων. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία για τη βιοϊσοδυναμία, οι μελέτες διάλυσης για τη σύγκριση του προτεινόμενου προϊόντος με το προϊόν αναφοράς μπορούν να υποβάλλονται επικουρικά προς τα αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας, προκειμένου να διαπιστώνεται εάν μεταξύ των σκευασμάτων εξακολουθούν να υπάρχουν διαφορές που ενδέχεται να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Η CHMP επεσήμανε ότι, αν και δεν υποβλήθηκαν οι τιμές του συντελεστή f_2 , το συμπέρασμα του ΚΑΚ υποστηρίχθηκε από τις μελέτες με τα δύο μέσα διάλυσης. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τη νέα κατευθυντήρια οδηγία για τη βιοϊσοδυναμία, οι μελέτες αυτές πρέπει να διενεργούνται σε μέσα με pH 1,2, 4,5 και 6,8, με τη μέθοδο του ποιοτικού ελέγχου και χωρίς την προσθήκη επιφανειοδραστικού. Η CHMP επεσήμανε ότι δεν υποβλήθηκαν τέτοιου είδους δεδομένα σχετικά με τη διάλυση.

Η CHMP έλαβε επίσης υπό σημείωση την αξιολόγηση ασφάλειας που διενεργήθηκε από τον ΚΑΚ, αλλά πραγματοποίησε δική της ξεχωριστή αναζήτηση στη βάση EudraVigilance από την οποία προέκυψαν 14 περιστατικά μη επίδρασης τα οποία αφορούσαν μόνο γενόσημα προϊόντα. Για δέκα από αυτά τα περιστατικά, το ενδεχόμενο να αφορούν το Leflunomide Apotex αποκλείστηκε. Από τα υπόλοιπα τέσσερα περιστατικά που θα μπορούσαν πιθανώς να αποδοθούν στο Leflunomide Apotex, τα δύο αφορούσαν αρθραλγία και οίδημα στις αρθρώσεις μη συνδεδεμένο με ρευματοειδή αρθρίτιδα, για ένα δημιουργήθηκε σύγχυση λόγω της ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμάκων, ενώ το τελευταίο αφορούσε ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του παράγοντα νέκρωσης όγκων- α (TNF- α). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, η CHMP έκρινε ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις ελλιπούς αποτελεσματικότητας. Μολονότι η εταιρεία δεν εξέτασε άλλες πιθανές ενδείξεις σχετικά με την ασφάλεια, η CHMP αναγνώρισε ότι από τα δεδομένα της τελευταίας ΕΠΠΑ (περίοδος αναφοράς από τις 28-10-2010 έως τις 27-10-2011) δεν προκύπτουν ενδείξεις αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς.

Τέλος, η CHMP παρατήρησε ότι ο ΚΑΚ δεν προτίθετο να διενεργήσει νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας, καθώς έκρινε ότι τα υποβληθέντα πρόσθετα δεδομένα επιβεβαίωναν επαρκώς την εγκυρότητα των υποστηρικτικών μελετών για τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, στις οποίες συμμετείχε η Cetero Research.

Εν ολίγοις, η CHMP δήλωσε ότι οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν με προϊόντα αναφοράς τα οποία δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ δεν μπορούν να γίνουν δεκτές ως αποδεικτικά στοιχεία βιοϊσοδυναμίας και ότι τυχόν στοιχεία περί της ομοιότητας μεταξύ προϊόντων που κυκλοφορούν και προϊόντων που δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ αποτελούν απλά και μόνο υποστηρικτικές ενδείξεις. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του σκευάσματος του Leflunomide Apotex που προορίζεται για την ΕΕ και του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί ήδη στην ΕΕ. Τα υποβληθέντα δεδομένα των δοκιμών διάλυσης κρίθηκαν ελλιπή και περιορισμένης αξίας επειδή οι δοκιμές διενεργήθηκαν αποκλειστικά και μόνο σε νερό με την προσθήκη επιφανειοδραστικού. Το γεγονός ότι η ποιοτική σύνθεση των προϊόντων Leflunomide Apotex που κυκλοφορούν στην ΕΕ και των προϊόντων Leflunomide Apotex που δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ είναι πανομοιότυπη, σε συνδυασμό με το ότι τα προϊόντα παρασκευάζονται στις ίδιες εγκαταστάσεις παραγωγής με την ίδια μέθοδο παρασκευής, αποτελεί απλά και μόνο υποστηρικτική ένδειξη. Η CHMP έλαβε επίσης υπό σημείωση το γεγονός ότι, λόγω της μη διαθεσιμότητας των δειγμάτων της κλινικής δοκιμής, δεν κατέστη εφικτή η επαναληπτική ανάλυσή τους ώστε να ελεγχθεί η εγκυρότητα των αρχικών πορισμάτων. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τα δεδομένα της ΕΠΠΑ τα οποία, παρόλο που δεν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, δεν επαρκούν για την επιβεβαίωση της βιοϊσοδυναμίας του προϊόντος.

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 κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας αριθ. B050309 που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και ελλείπει αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Arotex και του συναφούς προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η CHMP δεν ήταν σε θέση να αποφανθεί επί της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Arotex. Διατύπωσε επομένως τη γνώμη ότι τα προηγούμενα πορίσματα σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω επανάληψης της μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Γενικό πόρισμα και σχέση οφέλους-κινδύνου

Κατόπιν αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων 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 Arotex και του συναφούς προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Arotex 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 της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για το Leflunomide Arotex και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.
- Η επιτροπή έκρινε ότι από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτουν σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Arotex και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, λόγω των ανησυχιών που διατυπώθηκαν σχετικά με την αξιοπιστία των δεδομένων κατόπιν της επιθεώρησης στις εγκαταστάσεις της Cetero Research.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι απαντήσεις του ΚΑΚ δεν άρουν επαρκώς τις σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Leflunomide Arotex και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.
- Η επιτροπή είναι της γνώμης ότι, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Leflunomide Arotex και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Leflunomide Arotex και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, 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/EK δεν μπορούν να θεωρηθούν ορθά.

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