

## **Приложение II**

### **Научни заключения и основания за спиране на разрешенията за употреба**

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка на продукти, съдържащи Leflunomide Actavis (вж. Приложение I)

Агенцията по храните и лекарствата (FDA) на САЩ уведомява Европейската агенция по лекарствата, че след инспекция са повдигнати въпроси относно провеждането на биоаналитични проучвания, извършени в съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), през периода април 2005 г. – юни 2010 г. Инспекцията е установила сериозни случаи на неправомерни действия и нарушения на федералните разпоредби, включително фалшифициране на документи и манипулиране на проби. Други обекти на Cetero Research не са засегнати.

Счита се, че в Европейския съюз това би могло да повлияе на разрешенията за употреба на голям брой лекарствени продукти. ЕМА, CMD(h) и CHMP започват процедура за идентифициране и оценка на досиетата на всички лекарствени продукти, които включват проучвания, извършени в горепосоченото съоръжение за определения период от време. На 1 август 2012 г. Обединеното кралство започва сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за посочените продукти, които са разрешени за употреба на национално равнище. От CHMP е поискано да прецени дали пропуските в провеждането на биоаналитични проучвания, извършвани в съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), имат въздействие върху съотношението полза/риск на засегнатите лекарствени продукти и да даде становище относно това дали разрешенията за употреба на разрешени лекарствени продукти, за които през определения период от време са извършени проучвания или са анализирани проби от Cetero Research, трябва да бъдат запазени, изменени, спрени или оттеглени.

Leflunomide Actavis съдържа лефлуномид (*leflunomide*), инхибитор на пиримидиновия синтез, принадлежащ към класа лекарства БМАРЛ (болест-модифициращи антиревматични лекарства), които са химично и фармакологично много хетерогенни. Показан е за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна форма на ревматоиден артрит и псориатичен артрит. Единственото основно проучване за биоеквивалентност 125-07 е проведено през май 2008 г. в съоръженията на Cetero Research в Хюстън. Leflunomide Actavis се предлага под формата на филмирани таблетки от 10 mg, 20 mg и 100 mg.

В отговор на списъка с въпроси на CHMP притежателят на разрешението за употреба заявява, че лекарственият продукт Leflunomide Actavis не е бил продаван и към момента не е наличен на пазара. Притежателят на разрешението за употреба е в процес на оттегляне на разрешенията за употреба във всички държави членки на ЕС и по тази причина не е отговорил на нито един от въпросите от списъка с въпроси на CHMP.

В заключение CHMP счита, че възможните пропуски в провеждането на биоаналитични проучвания в съоръженията на Cetero Research анулират основното проучване за биоеквивалентност. Следователно, като се имат предвид сериозните съмнения относно надеждността и точността на данните от критичното основно проучване за биоеквивалентност 125-07, представени в подкрепа на разрешението за употреба, и при липсата на надеждно проучване за биоеквивалентност, специално разработено, за да се установи биоеквивалентността на Leflunomide Actavis спрямо референтния продукт, предлаган на пазара в ЕС, CHMP не е в състояние да направи заключение относно биоеквивалентността на Leflunomide Actavis. CHMP счита, че предишните заключения относно биоеквивалентността ще трябва да бъдат потвърдени чрез повтаряне на проучването за биоеквивалентност.

### Цялостно заключение и съотношение полза/риск

Тъй като притежателят на разрешението за употреба не е предоставил данни в отговор на списъка с въпроси на CHMP, CHMP запазва сериозни съмнения, дължащи се на констатациите

от инспекцията на съоръженията на Cetero Research в Хюстън (Тексас, САЩ), по отношение на надеждността и достоверността на данните от критичното основно проучване за биоеквивалентност, представено в подкрепа на разрешението за употреба. Поради това и при липсата на надеждно проучване за биоеквивалентност, специално разработено, за да се установи биоеквивалентността на Leflunomide Actavis спрямо референтния му продукт в ЕС, съотношението полза/риск на Leflunomide Actavis не може да се счита за благоприятно.

Поради това CHMP препоръчва спиране на разрешенията за употреба до предоставянето на адекватни данни за биоеквивалентност.

#### **Основания за спиране на разрешенията за употреба**

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда процедурата по член 31 на Директива 2001/83/ЕО за Leflunomide Actavis и свързани с него имена.
- Комитетът счита, че наличните данни повдигат сериозни съмнения по отношение на доказателствата за биоеквивалентността на Leflunomide Actavis и свързани с него имена с референтния продукт в ЕС, с оглед на опасенията относно надеждността на данните поради констатациите от инспекцията на съоръженията на Cetero Research.
- Комитетът счита, че предвид сериозните съмнения по отношение на доказателствата за биоеквивалентност, съотношението полза/риск на Leflunomide Actavis и свързани с него имена не може да бъде потвърдено.

Поради това Комитетът препоръчва спиране на разрешенията за употреба на Leflunomide Actavis и свързани с него имена съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, тъй като

- а) съотношението полза/риск не може да се счита за благоприятно и
- б) данните в подкрепа на заявлението, както е предвидено в член 10 от Директива 2001/83/ЕО, не могат да се считат за коректни.

Условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба са посочени в приложение III на становището на CHMP.