

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Leflunomide Actavis (se bilag I)

USA's Food and Drug Administration (FDA) underrettede Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at en inspektion har givet anledning til betænkeligheder vedrørende udførelsen af bioanalytiske undersøgelser på Cetero Researchs afdeling i Houston (Texas, USA) i perioden fra april 2005 til juni 2010. Ved inspektionen konstateredes grove fejl og overtrædelser af USA's føderale lovgivning, herunder forfalskning af dokumenter og manipulation af prøver. Cetero Researchs øvrige afdelinger var ikke berørt heraf. I Den Europæiske Union blev det vurderet, at dette potentielt kunne have betydning for markedsføringstilladelseerne for en række lægemidler. EMA, CMD(h) og CHMP indledte en identifikation og vurdering af alle lægemiddeldossierer, der omfatter undersøgelser udført på ovennævnte afdeling i den pågældende periode. Den 1. august 2012 indledte Det Forenede Kongerige en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for de identificerede nationalt godkendte lægemidler. CHMP blev anmodet om at vurdere, hvorvidt den mangelfulde udførelse af de bioanalytiske undersøgelser på Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) har betydning for benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler. Udvalget blev desuden anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages for godkendte lægemidler, for hvilke Cetero Research i den pågældende periode har udført undersøgelser eller analyseret prøver.

Leflunomide Actavis indeholder leflunomid, der er en pyrimidinsyntesehæmmer af klassen DMARD (sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler, som kemisk og farmakologisk er meget forskellige). Det er indiceret til behandling af voksne med aktiv, moderat til svær reumatoid arthritis og psoriatisk arthritis. Den eneste foreliggende bioækvivalenshovedundersøgelse 125-07 blev udført i maj 2008 af Cetero Research i Houston. Leflunomide Actavis leveres som filmovertrukne tabletter i styrkerne 10 mg, 20 mg og 100 mg.

Som svar på listen med spørgsmål fra CHMP oplyste indehaveren af markedsføringstilladelsen, at Leflunomide Actavis aldrig er blevet markedsført og på nuværende tidspunkt ikke er tilgængeligt på noget marked. Indehaveren af markedsføringstilladelsen er i færd med at trække markedsføringstilladelseerne tilbage i alle EU medlemsstater og besvarede derfor ikke spørgsmålene fra CHMP.

Som konklusion fandt CHMP, at de potentielle mangler i Cetero Researchs udførelse af de bioanalytiske undersøgelser afviser validiteten af bioækvivalenshovedundersøgelsen. På baggrund af den alvorlige tvivl om pålideligheden og korrektheden af dataene fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse 125-07, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelsen, og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Leflunomide Actavis er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, var CHMP ude af stand til at drage konklusioner om bioækvivalensen for Leflunomide Actavis. CHMP var af den opfattelse, at bioækvivalensundersøgelsen skal gentages med henblik på at bekræfte de tidligere konklusioner vedrørende bioækvivalens.

### Samlet konklusion og benefit/risk-forhold

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke forelagt data til besvarelse af listen med spørgsmål fra CHMP. På baggrund af inspektionsresultaterne for Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) var CHMP fortsat stærk i tvivl om pålideligheden og korrektheden af dataene fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelsen. Som følge heraf og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Leflunomide Actavis er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, kan benefit/risk-forholdet for Leflunomide Actavis ikke anses for tilfredsstillende.

CHMP anbefalede derfor, at markedsføringstilladelseerne suspenderes, indtil der foreligger fyldestgørende bioækvivalensdata.

### **Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelseerne**

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for Leflunomide Actavis og relaterede navne,
- udvalget fandt, at de foreliggende data gav anledning til alvorlig tvivl om dokumentationen for bioækvivalensen af Leflunomide Actavis og relaterede navne med EU-referencelægemidlet på baggrund af betænkeligheder med hensyn til pålideligheden af dataene som følge af inspektionsresultaterne for Cetero Research,
- udvalget er af den opfattelse, at det på baggrund af de alvorlige tvivl med hensyn til dokumentationen af bioækvivalens ikke er muligt at fastlægge benefit/risk-forholdet for Leflunomide Actavis og relaterede navne,

anbefalede udvalget, at markedsføringstilladelseerne for Leflunomide Actavis og relaterede navne suspenderes i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, eftersom:

- a. benefit/risk-forholdet ikke kan anses for tilfredsstillende, og
- b. oplysningerne til støtte for ansøgningen som omhandlet i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke kan anses for at være korrekte.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelseerne fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse.