

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Leflunomide Actavis (ver Anexo I)

La FDA (Food and Drug Administration) estadounidense informó a la Agencia Europea de Medicamentos de que, a raíz de una inspección, se habían suscitado reservas sobre la ejecución de los estudios bioanalíticos realizados en las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE.UU.) durante el periodo de abril de 2005 a junio de 2010. En la inspección se identificaron casos importantes de ejecución incorrecta e infracciones de la normativa federal, incluida la falsificación de documentos y la manipulación de muestras. Otros centros de Cetero Research no se vieron afectados. En la Unión Europea, se consideró que esto podría afectar a las autorizaciones de comercialización de varios medicamentos. La EMA, el CMD(h) y el CHMP iniciaron un proceso para identificar y valorar todos los expedientes de medicamentos que incluyeran estudios realizados en la instalación anteriormente mencionada durante el periodo de tiempo identificado. El 1 de agosto de 2012, el Reino Unido inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los productos con autorización nacional identificados. Se solicitó al CHMP que valorara si las deficiencias en la realización de los estudios bioanalíticos realizados en las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE. UU.) afectaban a la relación riesgo/beneficio de los medicamentos interesados y que emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos autorizados para los que Cetero Research ha realizado estudios o ha analizado muestras, durante el periodo de tiempo identificado, debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Leflunomide Actavis contiene leflunomida, un inhibidor de la síntesis de pirimidinas que pertenece a la clase de los FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), que son química y farmacológicamente muy heterogéneos. Está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave y en la artritis psoriásica. El único estudio fundamental de bioequivalencia, el 125-07, se realizó en mayo de 2008 en las instalaciones de Cetero Research en Houston. Leflunomide Actavis se comercializa en comprimidos con cubierta pelicular de 10 mg, 20 mg y 100 mg.

En respuesta a la lista de preguntas del CHMP, el TAC declaró que el medicamento Leflunomide Actavis nunca se comercializó y que actualmente no está disponible en ningún mercado. El TAC está actualmente retirando las autorizaciones de comercialización en todos los Estados miembros de la UE y, por lo tanto, no aportó respuestas a la lista de preguntas del CHMP.

En conclusión, el CHMP consideró que las posibles deficiencias en la realización de los estudios bioanalíticos en las instalaciones de Cetero Research invalidan el estudio fundamental de bioequivalencia. Por tanto, a la vista de las graves dudas sobre la fiabilidad y la corrección de los datos del importante estudio fundamental de bioequivalencia 125-07, presentado para apoyar la autorización de comercialización, y en ausencia de un estudio de bioequivalencia fiable diseñado específicamente para establecer la bioequivalencia de Leflunomide Actavis con su producto de referencia en la UE, el CHMP no pudo llegar a una conclusión sobre la bioequivalencia de Leflunomide Actavis. El CHMP consideró que será necesario confirmar las conclusiones previas sobre la bioequivalencia repitiendo el estudio de bioequivalencia.

Conclusión general y relación riesgo/beneficio

Dado que el TAC no presentó datos en respuesta a la lista de preguntas del CHMP, este seguía teniendo serias dudas, debido a los hallazgos realizados en la inspección de las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE. UU.), sobre la fiabilidad y la corrección de los datos del importante estudio fundamental de bioequivalencia presentado para apoyar la autorización de comercialización. Por tanto, y en ausencia de un estudio de bioequivalencia fiable diseñado específicamente para establecer la bioequivalencia de Leflunomide Actavis con su producto de referencia en la UE, la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Actavis no puede considerarse favorable.

Por consiguiente, el CHMP recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización hasta que se disponga de datos adecuados sobre la bioequivalencia.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento conforme al Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para Leflunomide Actavis y denominaciones asociadas.
- El Comité consideró que los datos disponibles suscitaban graves dudas sobre la demostración de la bioequivalencia de Leflunomide Actavis y denominaciones asociadas con el producto de referencia en la UE a la vista de las reservas sobre la fiabilidad de los datos, debido a los hallazgos encontrados en la inspección de las instalaciones de Cetero Research.
- El Comité considera que, teniendo en cuenta las graves dudas relativas a la demostración de la bioequivalencia, no puede confirmarse la relación riesgo/beneficio de Leflunomide Actavis y denominaciones asociadas.

Por consiguiente, el Comité recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para Leflunomide Actavis y denominaciones asociadas, con arreglo al Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE; ya que

- a. la relación riesgo/beneficio no puede considerarse favorable y
- b. los datos que apoyan la solicitud de acuerdo con las disposiciones del Artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE no pueden considerarse correctos

Las condiciones para el levantamiento de la suspensión de las autorizaciones de comercialización se exponen en el Anexo III del dictamen del CHMP.