

## **II. Melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek  
felfüggesztésének indoklása**

## Tudományos következtetések

**A Leflunomide Actavis tudományos értékelésének általános összefoglalása** (lásd az I. mellékletet)

Az US Food and Drug Administration (az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatósága) arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy egy inspekción követően aggályok merültek fel a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben a 2005. április és 2010. június közötti időszakban végzett bioanalitikai vizsgálatok lefolytatását illetően. Az inspekción jelentős kötelességszegési és a szövetségi törvényi szabályozások megsértésével járó eseteket azonosított, beleértve okmányok hamisítását és minták manipulációját is. A Cetero Research egyéb helyei nem voltak érintettek ebben az ügyben. Az Európai Unióban megállapították, hogy ez kihatással lehet több gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyére. Az EMA, a CMD(h) és a CHMP eljárást kezdeményezett az összes olyan gyógyszerkészítmény dokumentációjának azonosítására és vizsgálatára, amelyek magukban foglalják a fent említett létesítményben és az azonosított időszak alatt végzett vizsgálatokat. 2012. augusztus 1-én az Egyesült Királyság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztési eljárást indított az azonosított nemzeti szinten engedélyezett termékek ügyében. A CHMP-t felkérték annak értékelésére, hogy a Cetero Research houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) létesítményeiben végzett bioanalitikai vizsgálatokban talált hiányosságok hatással vannak-e az érintett gyógyszerkészítmények előny-kockázat profiljára. Továbbá, a CHMP véleményét kérték azzal kapcsolatban, hogy az engedélyezett gyógyszerkészítmények (melyeknek vizsgálatát vagy a minták analízisét a Cetero Research végezte az azonosított időszakban) forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A Leflunomide Actavis leflunomidot, a DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, vagyis betegségmódosító reumaellenes szer) elnevezésű gyógyszercsoport kémiai és farmakológiai nagymértékben heterogén osztályába tartozó pirimidin szintézis gátlót tartalmaz. Az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő felnőttek kezelésére javallt. Az egyetlen (125-07 számú) pivotális bioekvivalencia vizsgálatot a Cetero Research houstoni létesítményeiben végezték 2008 májusában. A Leflunomide Actavis 10 mg-os, 20 mg-os és 100 mg-os filmtabletták formájában kapható.

A CHMP listáján szereplő kérdésekre adott válaszul a forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a Leflunomide Actavis gyógyszerkészítményt sohasem forgalmazták, és jelenleg egyetlen piacon sem érhető el. A forgalomba hozatali engedély jogosultja jelenleg a forgalomba hozatali engedélyek visszavonását intézi az összes EU tagállamban, és ennél fogva nem adott választ a CHMP listáján szereplő kérdésekre.

Összefoglalva, a CHMP úgy vélte, hogy a Cetero Research létesítményei által végzett bioanalitikai vizsgálatok végrehajtásában mutatkozó hiányosságok érvénytelenítik a pivotális bioekvivalencia vizsgálatot. Ennél fogva, tekintettel a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott 125-07 számú kritikus pivotális bioekvivalencia vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét érintő komoly kételyekre, és a specifikusan a Leflunomide Actavis a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia vizsgálat hiányában a CHMP nem tudott döntés hozni a Leflunomide Actavis bioekvivalenciájára vonatkozóan. A CHMP véleménye szerint meg kell ismételni a bioekvivalencia vizsgálatot a bioekvivalenciára vonatkozó korábbi következtetések megerősítéséhez.

### **Általános következtetések és előny-kockázat profil**

Mivel a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be adatokat a CHMP listáján szereplő kérdések megválaszolásához, a CHMP-nek továbbra is komoly kételyei vannak a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott kritikus pivotális bioekvivalencia vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét illetően a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült

Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben végrehajtott inspekció eredményei miatt. Ennél fogva, valamint specifikusan a Leflunomide Actavis és a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia vizsgálat hiányában, a Leflunomide Actavis előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek.

A CHMP ezért a megfelelő bioekvivalencia adatok benyújtásáig a készítmény forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

### **A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása**

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a Leflunomide Actavis és kapcsolódó nevek tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést.
- A bizottság figyelembe vette, hogy a Cetero Research létesítményeiben végrehajtott inspekció eredményei következtében a rendelkezésre álló adatok a megbízhatóságukra vonatkozó aggályok miatt komoly kételyeket támasztanak a Leflunomide Actavis és kapcsolódó nevek, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciáját illetően.
- A bizottság véleménye szerint a bioekvivalenciára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyeket figyelembe véve nem erősíthető meg a Leflunomide Actavis és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja.

Következésképpen a bizottság a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a Leflunomide Actavis és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta; mivel

- a. az előny-kockázat profil nem tekinthető kedvezőnek, és
- b. a kérelmet támogató adatok a 2001/83/EK irányelv 10. cikke értelmében nem tekinthetők megfelelőnek

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének feloldására vonatkozó feltételeket a CHMP vélemény III. melléklete írja le.