

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Leflunomide Actavis (pozri prílohu I)

Federálny úrad Spojených štátov pre potraviny a lieky (US Food and Drug Administration, FDA) informoval Európsku agentúru pre lieky, že po kontrole sa vyskytli obavy týkajúce sa vykonávania bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA) v období od apríla 2005 do júna 2010. Počas kontroly boli zistené významné prípady pochybenia a porušenia federálnych zákonov vrátane falšovania dokumentácie a manipulácie so vzorkami. Iné pracoviská spoločnosti Cetero Research neboli do tejto činnosti zapojené. V Európskej únii sa dospelo k záveru, že táto skutočnosť by mohla mať potenciálny vplyv na povolenia na uvedenie mnohých liekov na trh. Agentúra EMA, koordinačná skupina CMD(h) a výbor CHMP začali proces na identifikáciu a posúdenie kompletnej dokumentácie k liekom, ktorá obsahuje štúdie vykonané v uvedenom zariadení v zistenom období. Dňa 1. augusta 2012 Spojené kráľovstvo iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v súvislosti s identifikovanými liekmi, pre ktoré bolo udelené povolenie na uvedenie na trh na vnútroštátnej úrovni. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vyhodnotil, či nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií, ktorých sa dopustila spoločnosť Cetero Research vo svojich zariadeniach v Houstone (Texas, USA), majú vplyv na pomer prínosu a rizika príslušných liekov, a aby vydal stanovisko v súvislosti s tým, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre lieky, pre ktoré spoločnosť Cetero Research vykonávala štúdie alebo analyzovala vzorky počas zisteného obdobia, zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Liek Leflunomide Actavis obsahuje leflunomid, inhibítor syntézy pyrimidínu patriaci do skupiny liekov DMARD (antireumatiká modifikujúce chorobu), ktoré sú chemicky a farmakologicky veľmi heterogénne. Je indikovaný na liečbu aktívnej miernej až závažnej reumatoidnej artritídy a psoriatickej artritídy u dospelých. Jedna hlavná bioekvivalenčná štúdia 125-07 sa vykonala v máji 2008 v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone. Liek Leflunomide Actavis je dostupný ako filmom obalené tablety 10 mg, 20 mg a 100 mg.

V odpovedi na zoznam otázok výboru CHMP držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že liek Leflunomide Actavis sa nikdy nepredával a v súčasnosti nie je dostupný na žiadnom trhu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh je v súčasnosti v procese rušenia povolení na uvedenie na trh vo všetkých členských štátoch EÚ a preto neposkytol žiadne odpovede na zoznam otázok výboru CHMP.

Výbor CHMP nakoniec usúdil, že potenciálne nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research rušia platnosť hlavnej bioekvivalenčnej štúdie. Výbor CHMP preto vzhľadom na vážne pochybnosti o spoľahlivosti a správnosti údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie 125-07 predloženej na podporu povolenia na uvedenie na trh a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Actavis s jeho referenčným liekom EÚ nebol schopný dospieť k záveru v súvislosti s biologickou rovnocennosťou lieku Leflunomide Actavis. Výbor CHMP zaujal stanovisko, že predchádzajúce závery týkajúce sa biologickej rovnocennosti bude nutné potvrdiť zopakovaním bioekvivalenčnej štúdie.

Celkový záver a pomer prínosu a rizika

Keďže držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil v odpovedi na zoznam otázok výboru CHMP žiadne údaje, výbor CHMP má aj naďalej vážne pochybnosti v súvislosti s výsledkami kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA), pokiaľ ide o spoľahlivosť a správnosť údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie predloženej na podporu povolenia na uvedenie na trh. Z tohto dôvodu a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Actavis s jeho referenčným liekom EÚ nemožno pomer prínosu a rizika lieku Leflunomide Actavis považovať za priaznivý.

Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh, kým nebudú k dispozícii dostatočné údaje o biologickej rovnocennosti.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor zväžil postup podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES pre liek Leflunomide Actavis a súvisiace názvy;
- výbor usúdil, že dostupné údaje spôsobujú vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti lieku Leflunomide Actavis a súvisiace názvy s referenčným liekom EÚ vzhľadom na obavy týkajúce sa spoľahlivosti údajov na základe výsledkov kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research;
- výbor sa domnieva, že vzhľadom na vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti nemožno potvrdiť pomer prínosu a rizika lieku Leflunomide Actavis a súvisiacich názvov;

výbor v dôsledku toho odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre liek Leflunomide Actavis a súvisiace názvy podľa článku 116 smernice č. 2001/83/ES, pretože

- a. pomer rizika a prínosu nemožno považovať za priaznivý a
- b. údaje na podporu žiadosti podľa článku 10 smernice č. 2001/83/ES nemožno považovať za správne.

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú stanovené v prílohe III stanoviska výboru CHMP.