

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Leflunomide Actavis (glejte Prilogo I)

Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je Evropsko agencijo za zdravila obvestila, da so bili po inšpekcijskem pregledu izraženi pomisleki o izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) v obdobju od aprila 2005 do junija 2010. Pri pregledu so odkrili pomembne primere kršitev zveznih predpisov, vključno s ponarejanjem dokumentov in manipulacijo z vzorci. Drugi centri raziskovalne ustanove Cetero Research niso bili prizadeti. V Evropski uniji so menili, da bi to lahko vplivalo na dovoljenja za promet s številnimi zdravili. EMA, CMD(h) in CHMP so začeli postopek, s katerim želijo odkriti in oceniti vso dokumentacijo zdravil, ki vključujejo študije, opravljene v zgoraj omenjeni ustanovi v navedenem časovnem obdobju. Združeno kraljestvo je 1. avgusta 2012 začelo napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za ugotovljena nacionalno odobrena zdravila. Odbor CHMP so zaprosili za oceno o tem, ali pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA), vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi zadevnih zdravil, ter za mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z odobrenimi zdravili, za katera so bile v ustanovi Cetero Research v navedenem časovnem obdobju opravljene študije ali analizirani vzorci, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Zdravilo Leflunomide Actavis vsebuje leflunomid, zaviralec sinteze pirimidina, ki spada v skupino imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil (DMARD), ki je kemijsko in farmakološko zelo heterogena. Uporablja se za zdravljenje odraslih z aktivnim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom in psoriaznim artritisom. Ena ključna študija biološke enakovrednosti 125-07 je bila opravljena maja 2008 v ustanovi Cetero Research v Houstonu. Zdravilo Leflunomide Actavis je na voljo v obliki 10-, 20- in 100-miligramskih filmsko obloženih tablet.

Kot odgovor na seznam vprašanj odbora CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da se zdravilo Leflunomide Actavis ni nikoli tržilo in trenutno ni na voljo na nobenem trgu. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trenutno v postopku umika dovoljenja za promet z zdravilom v vseh državah članicah EU, zato ni odgovoril na seznam vprašanj odbora CHMP.

Odbor CHMP je sklenil, da morebitne pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research, razveljavijo ključno študijo biološke enakovrednosti. Zaradi resnih pomislov glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti 125-07, predložene kot podpora za dovoljenje za promet z zdravilom, in zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravila Leflunomide Actavis in referenčnega zdravila v EU, odbor CHMP ni mogel sklepati o biološki enakovrednosti zdravila Leflunomide Actavis. Odbor CHMP je menil, da bo treba prejšnje zaključke glede biološke enakovrednosti potrditi s ponovno izvedbo študije biološke enakovrednosti.

Splošni zaključek ter razmerje med tveganji in koristmi

Ker imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni predložil nobenih podatkov kot odgovor na seznam vprašanj odbora CHMP, ima odbor CHMP še vedno resne dvome zaradi ugotovitev inšpekcijskega pregleda prostorov ustanove Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti, predložene kot podpora za dovoljenje za promet z zdravilom. Zaradi odsotnosti zanesljive študije biološki enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološki enakovrednosti zdravila Leflunomide Actavis in referenčnega zdravila v EU, razmerja med tveganji in koristmi pri zdravilu Leflunomide Actavis ni mogoče obravnavati kot pozitivnega.

Odbor CHMP je zato predlagal začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, dokler ustrezni podatki o biološki enakovrednosti ne bodo na voljo.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Leflunomide Actavis in povezana imena.
- Odbor je menil, da so razpoložljivi podatki povzročili resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravila Leflunomide Actavis in povezanih imen ter referenčnega zdravila v EU zaradi pomislekov glede zanesljivosti podatkov, ki so bili izpostavljeni v ugotovitvah inšpekcijskega pregleda ustanove Cetero Research.
- Odbor je mnenja, da zaradi resnih dvomov glede dokazov o biološki enakovrednosti ni mogoče potrditi razmerja med tveganji in koristmi zdravila Leflunomide Actavis in povezanih imen.

je odbor priporočil začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom Leflunomide Actavis in povezanimi imeni v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES, ker

- a. razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno ter
- b. podatki, ki naj bi podprli vlogo v skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES, niso pravilni.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so določeni v Prilogi III mnenja odbora CHMP.