

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Leflunomide Actavis (ks. liite I)

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) ilmoitti Euroopan lääkevirastolle, että Cetero Research -tutkimuslaitoksen Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloihin tehty tarkastus osoitti, että laitoksen huhtikuun 2005 ja kesäkuun 2010 välisenä aikana tekemiin bioanalyttisiin tutkimuksiin liittyy tiettyjä huolenaiheita. Tarkastuksessa havaittiin lukuisia väärinkäytöstapauksia ja liittovaltion säädösten laiminlyöntejä, kuten asiakirjojen väärentämistä ja näytteiden manipulointia. Tällaisia ongelmia ei ole Cetero Researchin muissa toimitiloissa. Euroopan unionissa todettiin, että tämä saattaa vaikuttaa monien lääkevalmisteiden myyntilupiin. Euroopan lääkevirasto, keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) ja lääkevalmistekomitea (CHMP) aloittivat menettelyn tunnistaakseen ja arvioidakseen kaikki ne lääkevalmisteita koskevat aineistot, jotka sisältävät edellä mainituissa toimitiloissa kyseisenä ajanjaksona tehtyjä tutkimuksia. Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti 1. elokuuta 2012 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn määritettyjen kansallisesti hyväksyttyjen valmisteiden osalta. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, vaikuttavatko Cetero Researchin Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloissa tehdyissä bioanalyttisissä tutkimuksissa havaitut puutteet kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja antamaan lausunto siitä, tulisiko niiden hyväksyttyjen lääkevalmisteiden, joita koskevia tutkimuksia on tehty tai joista otettuja näytteitä on analysoitu Cetero Researchissa kyseisellä ajanjaksolla, myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Leflunomide Actavis sisältää leflunomidia, pyrimidiinin synteessin estäjää, joka kuuluu tautiprosessia hidastavien reumalääkkeiden (DMARD-lääkkeiden) ryhmään. Nämä lääkkeet ovat kemiallisesti ja farmakologisesti hyvin heterogeenisiä. Leflunomide Actavisilla hoidetaan aikuisia, joilla on aktiivinen keskivaikea tai vaikea nivelreuma tai psoriaasiin liittyvä niveltulehdus. Ainoa keskeinen biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus 125-07 tehtiin toukokuussa 2008 Cetero Researchin Houstonin tiloissa. Leflunomide Actavisia on saatavana 10, 20 ja 100 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina.

Vastauksessaan lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon myyntiluvan haltija ilmoitti, ettei Leflunomide Actavis -lääkevalmistetta tuotu koskaan markkinoille eikä sitä ole tällä hetkellä saatavana markkinoilla. Myyntiluvan haltija peruuttaa parhaillaan myyntilupia kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, minkä vuoksi se ei toimittanut muita vastauksia lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Cetero Researchissa tehtyjen bioanalyttisten tutkimusten toteutuksessa olleet mahdolliset puutteet mitätöivät keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen. Koska myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta tärkeästä keskeisestä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta 125-07 saatujen tietojen luotettavuuteen ja oikeellisuuteen liittyi vakavia epäilyksiä ja koska luotettavaa nimenomaan Leflunomide Actavisin ja sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut, lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä päätelmiä Leflunomide Actavisin biologisesta samanarvoisuudesta vertailuvalmisteeeseen nähden. Lääkevalmistekomitea katsoi, että aiemmat päätelmät biologisesta samanarvoisuudesta on vahvistettava toistamalla biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus.

Päätelmät ja hyöty-riskisuhde

Koska myyntiluvan haltija ei ole toimittanut tietoja vastaukseksi lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon, komitealla oli Cetero Researchin Houstonin toimitiloihin (Texas, Yhdysvallat) tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi edelleen vakavia epäilyksiä myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta tärkeästä keskeisestä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta saatujen tietojen luotettavuuden ja oikeellisuuden suhteen. Näin ollen – ja koska luotettavaa nimenomaan Leflunomide Actavisin ja sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen

suunniteltua tutkimusta ei ollut – Leflunomide Actavisin hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli myyntilupien peruuttamista siihen saakka, kunnes biologisesta samanarvoisuudesta on saatavilla riittävästi tietoa.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn Leflunomide Actavisin ja muiden kauppanimien osalta
- komitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot antoivat aiheutta epäillä suuresti Leflunomide Actavisin ja muiden kauppanimien sekä sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen liittyvien tietojen luotettavuutta Cetero Researchin toimitiloihin tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi
- komitea totesi, ettei Leflunomide Actavisin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta voida vahvistaa biologisen samanarvoisuuden osoittamista koskevien vakavien epäilysten vuoksi

komitea suositteli Leflunomide Actavisin ja muiden kauppanimien myyntilupien peruuttamista direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, sillä

- a. hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana
- b. direktiivin 2001/83/EY 10 artiklassa tarkoitettuja, hakemusta tukevia tietoja ei voida pitää oikeellisina.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskevat ehdot on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.