

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību apturēšanai

Zinātniskie secinājumi

***Leflunomide Actavis* (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

ASV Pārtikas un zāļu pārvalde informēja Eiropas Zāļu aģentūru, ka pēc pārbaudes radušās bažas par to, kā uzņēmuma *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) tika veikti bioanalītiskie pētījumi laika posmā no 2005. gada aprīļa līdz 2010. gada jūnijam. Pārbaudē tika konstatēti nopietni pārkāpumi un federālo noteikumu pārkāpumi, tostarp dokumentu falsifikācija un paraugu viltošana. Citas *Cetero Research* filiāles nebija iesaistītas. Eiropas Savienībā uzskatīja, ka tas potenciāli varētu ietekmēt vairāku zāļu reģistrācijas apliecības. EMA, CMD(h) un CHMP uzsāka procesu, lai noteiktu un izvērtētu visas zāļu dokumentācijas, kurās ietverti pētījumi, kas veikti iepriekš minētajā filiālē konkrētajā laika periodā. 2012. gada 1. augustā Apvienotā Karaliste ierosināja valstu procedūrās reģistrēto identificēto zāļu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. CHMP tika pieprasīts izvērtēt, vai *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) veikto bioanalītisko pētījumu trūkumi ietekmē attiecīgo zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības reģistrētajām zālēm, kuru gadījumā attiecīgajā laika periodā *Cetero Research* ir veikti pētījumus vai paraugu analīze, ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Leflunomide Actavis sastāvā ir leflunomīds, pirimidīna sintēzes inhibitors, kas pieder DMARD (slimību modificējošu pretreimatisma zāļu) grupai, kas ķīmiski un farmakoloģiski ir ļoti nevienmērīga. Tās ir paredzētas, lai pieaugušajiem ārstētu aktīvu, vidēji smagu līdz smagu reimatoīdu artrītu un psoriātisku artrītu. 2008. gada maijā *Cetero Research* iestādēs Hjūstonā tika veikts viens galvenais bioekvivalences pētījums Nr. 125-07. *Leflunomide Actavis* ir pieejamas 10 mg, 20 mg un 100 mg apvalkotās tabletēs.

Atbildot uz CHMP sagatavoto jautājumu sarakstu, MAH paziņoja, ka zāles *Leflunomide Actavis* nekad nav pārdotas un pašlaik nav pieejamas nevienā tirgū. MAH pašlaik veic zāļu reģistrācijas apliecību atsaukšanu visās ES dalībvalstīs, un tādēļ nesniedza atbildes uz CHMP sagatavoto jautājumu sarakstu netika sniegtas.

CHMP secināja, ka iespējamie trūkumi *Cetero Research* filiālē veiktajos bioanalītiskajos pētījumos galveno bioekvivalences pētījumu padara par spēkā neesošu. Tādēļ, ņemot vērā nopietnās šaubas par to nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma Nr. 125-07 datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju, kā arī ticama bioekvivalences pētījuma, kas īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Leflunomide Actavis* bioekvivalenci tā ES atsaucēs zālēm, neesamību, CHMP nevarēja izdarīt secinājumus par *Leflunomide Actavis* bioekvivalenci. CHMP uzskatīja, ka iepriekšējie secinājumi par bioekvivalenci būs jāapstiprina, atkārtojot bioekvivalences pētījumu.

Vispārējs secinājums un ieguvumu un riska attiecība

Tā kā atbildē uz CHMP sagatavoto jautājumu sarakstu MAH neiesniedza nekādus datus, CHMP joprojām bija nopietnas šaubas saistībā ar pārbaudes konstatējumiem *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV), kas saistīti ar nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju. Šā iemesla dēļ, kā arī tāpēc, ka nav ticama bioekvivalences pētījuma, kas būtu īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Leflunomide Actavis* bioekvivalenci tās ES atsaucēs zālēm, *Leflunomide Actavis* ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu.

Tādēļ CHMP ieteica apturēt reģistrācijas apliecības, līdz tiek darīti pieejami atbilstoši bioekvivalences dati.

Pamatojums reģistrācijas apliecību apturēšanai

Tā kā

- Komiteja izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru zālēm *Leflunomide Actavis* un sinonīmisku nosaukumu zālēm;

- Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati rada nopietnas bažas attiecībā uz pierādījumu par *Leflunomide Actavis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu bioekvivalenci ES atsauces zālēm, ņemot vērā bažas par datu ticamību, kas radušās pēc *Cetero Research* filiālē pārbaudes laikā iegūtajiem datiem;
- Komiteja uzskata, ka ņemot vērā nopietnās šaubas par bioekvivalences pierādījumu, *Leflunomide Actavis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecību nevar apstiprināt.

Tā rezultātā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja ieteica apturēt *Leflunomide Actavis* un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības, jo:

- a. ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu un;
- b. datus, kas pamato pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu, nevar uzskatīt par korektiem.

Reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanas nosacījumi ir izklāstīti *CHMP* atzinuma III pielikumā.