

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Leflunomide Actavis (zie bijlage I)

De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft het Europees Geneesmiddelenbureau ervan op de hoogte gesteld dat er na een inspectie zorgen zijn gerezen over de uitvoering van bioanalytische onderzoeken die in de periode van april 2005 tot juni 2010 zijn uitgevoerd door de faciliteiten van Cetero Research in Houston (Texas, VS). Bij de inspectie werden belangrijke gevallen van fouten en overtredingen van de federale regelgeving vastgesteld, waaronder vervalsing van documenten en manipulatie van monsters. Bij andere locaties van Cetero Research was daarvan geen sprake. In de Europese Unie werd geoordeeld dat dit mogelijk van invloed kan zijn op de handelsvergunningen van een aantal geneesmiddelen. Het EMA, de CMD(h) en het CHMP startten een proces ter vaststelling en beoordeling van alle geneesmiddelendossiers waarin onderzoeken worden beschreven die zijn uitgevoerd op de bovengenoemde faciliteit tijdens de betreffende tijdsperiode. Op 1 augustus 2012 zette het Verenigd Koninkrijk een verwijzingsprocedure in gang krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de betreffende nationaal goedgekeurde geneesmiddelen. Het CHMP werd verzocht te beoordelen of de tekortkomingen in de uitvoering van de door de Cetero Research-faciliteiten in Houston (Texas, VS) uitgevoerde bioanalytische onderzoeken van invloed zijn op de baten/risicoverhoudingen van de betreffende geneesmiddelen en om advies te geven over de vraag of de handelsvergunningen voor de goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor onderzoeken zijn uitgevoerd of monsters zijn geanalyseerd door Cetero Research tijdens de betreffende tijdsperiode moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Leflunomide Actavis bevat leflunomide, een pyrimidinesyntheseremmer die behoort tot de geneesmiddelenklasse van de DMARD's (disease-modifying antirheumatic drug, een antireumaticum), een chemisch en farmacologisch gezien zeer heterogene geneesmiddelenklasse. Het middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met actieve, matige tot ernstige reumatoïde artritis en artritis psoriatica. Het enkelvoudige centrale bio-equivalentieonderzoek 125-07 werd in mei 2008 uitgevoerd door de Cetero Research-faciliteiten in Houston. Leflunomide Actavis is verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten van 10 mg, 20 mg en 100 mg.

In reactie op de vragenlijst van het CHMP verklaarde de houder van de handelsvergunning dat het geneesmiddel Leflunomide Actavis nooit in de handel is gebracht en op dit moment op geen enkele manier verkrijgbaar is. De houder van de handelsvergunning is op dit moment de handelsvergunningen in alle EU-lidstaten aan het intrekken en verstrekke daarom geen antwoorden op de vragenlijst van het CHMP.

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat de mogelijke tekortkomingen in de uitvoering van de bioanalytische onderzoeken door de Cetero Research-faciliteiten het centrale bio-equivalentieonderzoek ontkrachten. Gezien de ernstige twijfels ten aanzien van de betrouwbaarheid en de juistheid van de gegevens van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek 125-07 dat ter ondersteuning van de handelsvergunning werd ingediend en bij het ontbreken van een betrouwbaar bio-equivalentieonderzoek met een opzet die specifiek is gericht op het vaststellen van de bio-equivalentie van Leflunomide Actavis ten opzichte van het EU-referentiemiddel ervan kon het CHMP daarom geen conclusie trekken over de bio-equivalentie van Leflunomide Actavis. Het CHMP was van mening dat de eerdere conclusies met betrekking tot bio-equivalentie dienen te worden bevestigd door het bio-equivalentieonderzoek te herhalen.

Algehele conclusie en baten / risicoverhouding

Aangezien er door de houder van de handelsvergunning geen gegevens zijn ingediend in reactie op de vragenlijst van het CHMP bleef het CHMP ernstige twijfels houden vanwege de bevindingen van de inspectie van de Cetero Research-faciliteiten in Houston (Texas, VS) ten aanzien van de betrouwbaarheid

en de juistheid van de gegevens van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek die ter ondersteuning van de handelsvergunning werden ingediend. Daarom, en bij het ontbreken van een betrouwbaar bio-equivalentieonderzoek met een opzet die specifiek is gericht op het vaststellen van de bio-equivalentie van Leflunomide Actavis ten opzichte van het EU-referentiemiddel ervan, kan de baten/risicoverhouding van Leflunomide Actavis niet als gunstig worden beschouwd.

Het CHMP adviseerde daarom de schorsing van de handelsvergunningen tot er adequate bio-equivalentiegegevens beschikbaar zijn gekomen.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor Leflunomide Actavis en verwante namen heeft beoordeeld;
- het Comité van oordeel was dat de beschikbare gegevens ernstige twijfels oproepen ten aanzien van het bewijs voor de bio-equivalentie van Leflunomide Actavis en verwante namen ten opzichte van het EU-referentiemiddel in verband met bedenkingen over de betrouwbaarheid van de gegevens vanwege de bevindingen van de inspectie van de Cetero Research-faciliteiten;
- het Comité van mening is dat gezien de ernstige twijfels ten aanzien van het bewijs voor bio-equivalentie de baten/risicoverhouding van Leflunomide Actavis en verwante namen niet kan worden bevestigd,

adviseerde het Comité daarom de schorsing van de handelsvergunningen voor Leflunomide Actavis en verwante namen uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG; aangezien

- a. de baten/risicoverhouding niet als gunstig kan worden beschouwd; en
- b. de gegevens ter ondersteuning van de aanvraag zoals voorzien in artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG niet als juist kunnen worden beschouwd.

De voorwaarden voor het opheffen van de schorsing van de handelsvergunningen worden uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP.