

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej leku Leflunomide Actavis (patrz Aneks I)

Amerykańska agencja ds. żywności i leków (FDA) poinformowała Europejską Agencję ds. Leków (EMA), że po przeprowadzeniu kontroli pojawiły się wątpliwości dotyczące badań bioanalitycznych prowadzonych przez ośrodki firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) w okresie od kwietnia 2005 r. do czerwca 2010 r. Kontrola wykryła przypadki rażących nieprawidłowości i łamania przepisów federalnych, w tym fałszowania dokumentów oraz ingerencji w badane próbki. Problem nie dotyczy innych ośrodków firmy Cetero Research. Uznano, że na terenie Unii Europejskiej problem ten może mieć wpływ na przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla pewnej liczby produktów leczniczych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA), grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)) oraz Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wszczęły procedurę rozpoznania i oceny dokumentacji wszystkich produktów leczniczych, które badano w wyżej wymienionym ośrodku w podanym okresie. W dniu 1 sierpnia 2012 r. Wielka Brytania wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą rozpoznanych produktów, które zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych. Zwrócono się do CHMP o ocenę, czy nieprawidłowości w badaniach bioanalitycznych przeprowadzonych w ośrodku firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktów leczniczych, których dotyczy problem, oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznane produktom leczniczym, których badania lub analizy próbek były prowadzone przez firmę Cetero Research w podanym okresie, powinny być utrzymane, zmienione, zawieszone lub wycofane.

Lek Leflunomide Actavis zawiera leflunomid, inhibitor syntezy pirymidyny należący do grupy leków DMARD (leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby), które są wysoce heterogenne zarówno pod względem chemicznym, jak i farmakologicznym. Lek ten jest zalecany w leczeniu osób dorosłych z aktywnym reumatoidalnym lub łuszczycowym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu. Pojedyncze główne badanie biorównoważności nr 125-07, przeprowadzone w ośrodku firmy Cetero Research w Houston, zostało zakończone w maju 2008 r. Lek Leflunomide Actavis jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 10 mg, 20 mg oraz 100 mg.

W odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP podmiot odpowiedzialny zapewnił, że produkt leczniczy Leflunomide Actavis nie został nigdy wprowadzony do obrotu i obecnie nie jest dostępny na żadnym rynku. Podmiot odpowiedzialny jest obecnie w trakcie wycofywania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE, stąd nie przedłożył żadnych odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP.

Podsumowując, CHMP uznał, że potencjalne nieprawidłowości w prowadzeniu badań bioanalitycznych przez ośrodki firmy Cetero Research unieważniają główne badanie biorównoważności. Dlatego w związku z poważnymi wątpliwościami dotyczącymi wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności nr 125-07 o krytycznym znaczeniu, dołączonych do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leku Leflunomide Actavis i jego produktu referencyjnego na terenie UE, CHMP nie był w stanie stwierdzić, czy lek Leflunomide Actavis jest produktem biorównoważnym. CHMP uznał, że poprzednie wnioski dotyczące biorównoważności będą musiały zostać potwierdzone poprzez powtórzenie badania biorównoważności.

Wniosek ogólny i stosunek korzyści do ryzyka

Ponieważ podmiot odpowiedzialny nie przedłożył żadnych danych w odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP, Komitet podtrzymał poważne wątpliwości wywołane wynikami kontroli w ośrodku Cetero Research w Houston (Teksas, USA), dotyczące wiarygodności i prawidłowości

danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności o krytycznym znaczeniu, załączonych do wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z powyższym, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leku Leflunomide Actavis i jego produktu referencyjnego na terenie UE, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Actavis nie może zostać uznany za korzystny.

Stąd CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do czasu, gdy dostępne będą odpowiednie dane dotyczące biorównoważności.

Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą leku Leflunomide Actavis i nazw produktów związanych;
- Komitet uznał, że dostępne dane wywołują poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność leku Leflunomide Actavis i nazw produktów związanych oraz jego produktu referencyjnego na terenie UE w związku z obawami o wiarygodność tych danych, które są spowodowane wynikami kontroli w ośrodku firmy Cetero Research;
- Komitet wyraził opinię, że z uwagi na poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Leflunomide Actavis i nazw produktów związanych nie może zostać potwierdzony.

W konsekwencji Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leku Leflunomide Actavis i nazw produktów związanych, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE; z uwagi na

- a. brak możliwości uznania stosunku korzyści do ryzyka za korzystny oraz
- b. brak możliwości uznania danych dołączonych do wniosku zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE za prawidłowe.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP.