

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Leflunomide Actavis (se bilaga I)

USA:s Food and Drug Administration informerade Europeiska läkemedelsmyndigheten om att det efter en inspektion av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har väckts farhågor över hur bioanalytiska studier utfördes under perioden april 2005–juni 2010. Vid inspektionen fastställdes betydande fall av oriktigheter och överträdelser av de federala författningarna, däribland förfalskning av dokument och manipulation av prov. Inga andra Cetero Research-anläggningar berördes. Inom Europeiska unionen ansågs detta potentiellt kunna påverka godkännandena för försäljning för ett antal läkemedel. EMA, CMD(h) och CHMP inledde ett förfarande för att identifiera och bedöma alla läkemedelsunderlag för studier som utförts vid ovan nämnda anläggning under den fastställda tidsperioden. Den 1 augusti 2012 inledde Storbritannien ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för de identifierade nationellt godkända produkterna. CHMP ombads bedöma huruvida bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har påverkat de berörda läkemedlens nytta-riskförhållande samt att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av godkända läkemedel för vilka studier har utförts eller prov analyserats av Cetero Research, under den fastställda tidsperioden, bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Leflunomide Actavis innehåller leflunomid, en hämmare av syntesen av pyrimidin som tillhör läkemedelsklassen DMARD (sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel), som är kemiskt och farmakologiskt mycket heterogen. Det är indicerat för behandling av vuxna med aktiv måttlig till allvarlig reumatisk artrit och psoriasisartrit. Den enda pivotala bioekvivalensstudien 125-07 utfördes i maj 2008 vid Cetero Research-anläggningarna i Houston. Leflunomide Actavis finns som 10 mg, 20 mg och 100 mg filmdragerade tabletter.

Som svar på CHMP:s frågelista uppgav innehavaren av godkännande för försäljning att läkemedlet Leflunomide Actavis aldrig har marknadsförts och för närvarande inte finns på någon marknad. Innehavaren av godkännande för försäljning håller just nu på med att dra in godkännandena för försäljning i samtliga EU-länder och tillhandahöll därför inga svar på CHMP:s frågelista.

Sammanfattningsvis fann CHMP att den pivotala bioekvivalensstudien tillbakavisas av de potentiella bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna. Till följd av de allvarliga tvivlen över tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien 125-07, som lämnats in till stöd för godkännandet för försäljning, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Leflunomide Actavis med EU:s referensprodukt, var det inte möjligt för CHMP att fastställa bioekvivalensen av Leflunomide Actavis. CHMP ansåg att de tidigare slutsatserna om bioekvivalensen behöver bekräftas genom upprepning av bioekvivalensstudien.

Övergripande slutsats och nytta-riskförhållande

Då inte innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in uppgifter som svar på CHMP:s frågelista har CHMP fortfarande allvarliga tvivel till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA), beträffande tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien som lämnats in till stöd för godkännandet för försäljning. Därför, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Leflunomide Actavis med EU:s referensprodukt, kan inte nytta-riskförhållandet för Leflunomide Actavis betraktas som gynnsamt.

CHMP rekommenderade därför ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning tills tillräckliga bioekvivalensdata finns tillgängliga.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för Leflunomide Actavis och associerade namn.
- Kommittén fann att de tillgängliga uppgifterna gav upphov till allvarliga tvivel över bevisen för bioekvivalens av Leflunomide Actavis och associerade namn med EU:s referensprodukt med tanke på farhågor över uppgifternas tillförlitlighet, till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna.
- Kommittén anser att de allvarliga tvivlen beträffande bevisen för bioekvivalens medför att nytta-riskförhållandet för Leflunomide Actavis och associerade namn inte kan bekräftas.

Till följd av detta rekommenderade kommittén ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för Leflunomide Actavis och associerade namn, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, eftersom

- a. nytta-riskförhållandet inte kan anses vara gynnsamt och
- b. de närmare uppgifterna till stöd för ansökan enligt artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte kan anses vara korrekta.

Villkoren för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning återfinns i bilaga III till CHMP:s yttrande.