

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy (viz příloha I)

Úřad pro potraviny a léčiva Spojených států (Food and Drug Administration, FDA) informoval Evropskou agenturu pro léčivé přípravky, že po inspekci se objevily pochybnosti ohledně provádění bioanalytických studií provedených v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) v období od dubna 2005 do června 2010. Inspekce zjistila závažné případy profesního pochybení a porušení federálních zákonů včetně falšování dokumentů a manipulace se vzorky. Další pracoviště společnosti Cetero Research nebyla dotčena. Evropská unie byla toho názoru, že toto zjištění by mohlo mít dopad na rozhodnutí o registraci řady léčivých přípravků. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA), výbor CMD(h) a CHMP zahájily proces za účelem vyhledání a přezkoumání dokumentace veškerých léčivých přípravků, které zahrnují studie provedené ve výše zmíněném zařízení v daném časovém období. Spojené království zahájilo dne 1. srpna 2012 přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro zjištění přípravky registrované vnitrostátními postupy. Výbor CHMP byl požádán, aby zhodnotil, zda mají nedostatky v provádění bioanalytických studií provedených v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) vliv na poměr přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků, a aby vydal své stanovisko ohledně zachování, pozměnění, pozastavení nebo stažení rozhodnutí o registraci pro registrované léčivé přípravky, pro něž byly studie nebo analýza vzorků v daném časovém období provedeny ve společnosti Cetero Research.

Přípravky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy obsahují fenofibrát, léčivo z třídy fibrátů. Používají se ke snižování hladiny cholesterolu u pacientů s rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Používají se samostatně nebo ve spojení se statiny při léčbě hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie. Jediná stěžejní studie bioekvivalence 10540314 se 160mg tabletami byla provedena v roce 2005 v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu. Přípravky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy jsou oba k dispozici ve formě 160mg tablet.

V odpovědi na seznam otázek výboru CHMP držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že nejsou k dispozici žádné vzorky pro provedení opakované analýzy. Držitel rozhodnutí o registraci proto konstatoval svůj záměr studii zopakovat, přičemž výsledky studie mají být k dispozici kolem 15. listopadu 2012.

Výbor CHMP vzal v úvahu, že vzorky z kritické stěžejní studie bioekvivalence 10540314 nejsou k dispozici, a není proto možné údaje znovu analyzovat.

V závěru došel výbor CHMP k názoru, že možné nedostatky při provádění bioanalytických studií v zařízeních společnosti Cetero Research vedly k neplatnosti stěžejní studie bioekvivalence. Vzhledem k závažným pochybnostem týkajícím se spolehlivosti a správnosti údajů z kritické stěžejní studie bioekvivalence 10540314 předložené na podporu registrace a vzhledem k absenci spolehlivé studie bioekvivalence specificky navržené ke stanovení bioekvivalence přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s jejich referenčními přípravky registrovanými v EU, není výbor CHMP schopen učinit závěr ohledně bioekvivalence přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy. Výbor CHMP byl toho názoru, že předchozí závěry týkající se bioekvivalence bude nutné potvrdit opakováním studie bioekvivalence.

Postup přehodnocení

Poté, co výbor CHMP na svém zasedání v září 2012 přijal příslušné stanovisko, obdržel od držitele rozhodnutí o registraci žádost o jeho přezkum. Držitel rozhodnutí o registraci předložil odůvodnění přezkumu, které sestávalo z nové studie bioekvivalence (studie 2016_FENOF_11) provedené s cílem nahradit pivotní studii bioekvivalence (studii 10540314), u které se objevily závažné pochybnosti týkající se spolehlivosti a správnosti údajů.

Po vyhodnocení odůvodnění přezkumu výbor CHMP konstatoval, že výsledky nové studie bioekvivalence byly předloženy až po přijetí jeho stanoviska a při původním hodnocení tedy nebyly k dispozici. Podle čl. 62 odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004 takové nové údaje nemohou být v rámci přezkumu zohledněny. S ohledem na výše uvedené tedy výbor CHMP potvrdil své předchozí rozhodnutí.

Celkový závěr a poměr přínosů a rizik

Po vyhodnocení dostupných údajů přetrvávají ve výboru CHMP i nadále závažné pochybnosti vzhledem k nálezům inspekce v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA)

ohledně spolehlivosti a správnosti údajů z kritické stěžejní studie bioekvivalence předložené na podporu registrace. Z toho důvodu a též vzhledem k absenci spolehlivé studie bioekvivalence specificky navržené ke stanovení bioekvivalence přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s referenčním přípravkem registrovaným v EU nelze považovat poměr přínosů a rizik přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy za příznivý.

Výbor CHMP proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci, dokud nebudou k dispozici adekvátní údaje týkající se bioekvivalence.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy;
- výbor vzal v úvahu, že dostupné údaje jsou kvůli obavám týkajícím se spolehlivosti údajů na základě nálezů inspekce v zařízeních společnosti Cetero Research důvodem k závažným pochybnostem ohledně důkazů o bioekvivalenci přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s referenčním přípravkem registrovaným v EU;
- výbor byl toho názoru, že odpovědi držitele rozhodnutí o registraci dostatečně nevyvracejí závažné pochybnosti týkající se důkazů bioekvivalence přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s referenčním přípravkem registrovaným v EU;
- výbor je toho názoru, že vzhledem k závažným pochybnostem ohledně důkazů bioekvivalence nelze potvrdit pozitivní poměr přínosů a rizik přípravků Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy;

výbor proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro přípravky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy podle článku 116 směrnice 2001/83/ES, protože

- a. poměr přínosů a rizik nelze považovat za příznivý a
- b. podrobné údaje na podporu žádosti podle článku 10 směrnice 2001/83/ES nelze považovat za správné.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CHMP.