

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy (se bilag I)

USA's Food and Drug Administration (FDA) underrettede Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at en inspektion har givet anledning til betænkeligheder vedrørende udførelsen af bioanalytiske undersøgelser på Cetero Researchs afdeling i Houston (Texas, USA) i perioden fra april 2005 til juni 2010. Ved inspektionen konstateredes grove fejl og overtrædelser af USA's føderale lovgivning, herunder forfalskning af dokumenter og manipulation af prøver. Cetero Researchs øvrige afdelinger var ikke berørt heraf. I Den Europæiske Union blev det vurderet, at dette potentielt kunne have betydning for markedsføringstilladelseerne for en række lægemidler. EMA, CMD(h) og CHMP indledte en procedure for at identificere og vurdere alle lægemiddeldossierer, der omfatter undersøgelser udført på ovennævnte afdeling i den pågældende periode. Den 1. august 2012 indledte Det Forenede Kongerige en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for de identificerede nationalt godkendte lægemidler. CHMP blev anmodet om at vurdere, hvorvidt den mangelfulde udførelse af de bioanalytiske undersøgelser på Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) har betydning for benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler. Udvalget blev desuden anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages for godkendte lægemidler, for hvilke Cetero Research i den pågældende periode har udført undersøgelser eller analyseret prøver.

Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy indeholder fenofibrat, der er et lægemiddel i klassen af fibrater. Det anvendes som kolesterolsænkende middel hos patienter med risiko for kardiovaskulær sygdom. Det anvendes alene eller sammen med statiner til behandling af hyperkolesterolemie og hypertriglyceridæmi. Der foreligger en enkelt bioækvivalenshovedundersøgelse 10540314 af 160-mg-tabletter, som blev udført af Cetero Research i Houston i 2005. Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy leveres begge som 160-mg-tabletter.

Som svar på listen med spørgsmål fra CHMP oplyste indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der ikke foreligger prøver, der kan analyseres igen. Indehaverne af markedsføringstilladelsen meddelte, at de derfor havde til hensigt at gentage undersøgelsen, og at undersøgelsesrapporten forventedes at foreligge den 15. november 2012.

CHMP bemærkede, at der ikke findes prøver fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse 10540314, og at der derfor ikke kan foretages en ny analyse af oplysningerne.

Som konklusion fandt CHMP, at de potentielle mangler i Cetero Researchs udførelse af de bioanalytiske undersøgelser afviser validiteten af bioækvivalenshovedundersøgelsen. På baggrund af den alvorlige tvivl om pålideligheden og korrektheden af oplysningerne fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse 10540314-980, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelseerne, og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy er bioækvivalente med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, var CHMP ude af stand til at drage konklusioner om bioækvivalensen for Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy. CHMP var af den opfattelse, at bioækvivalensundersøgelsen skal gentages med henblik på at bekræfte de tidligere konklusioner vedrørende bioækvivalens.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse på CHMP's møde i september 2012 modtog CHMP en anmodning om en revurdering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde begrundelserne for revurderingen, som bestod af en ny bioækvivalensundersøgelse (undersøgelse 2016_FENOF_11). Undersøgelsen skulle foretages i

stedet for bioækvivalenshovedundersøgelsen (undersøgelse 10540314), som havde skabt alvorlig tvivl, om hvor vidt oplysningerne var pålidelige og korrekte.

Efter vurderingen af begrundelserne for revurderingen bemærkede CHMP, at resultaterne af den nye bioækvivalensundersøgelse først var indkommet, efter at CHMP havde vedtaget sin udtalelse og derfor ikke var tilgængelige under den første vurdering. I henhold til artikel 62, stk.1, i forordning (EF) 726/2004 kan nye oplysninger ikke tages i betragtning i forbindelse med en revurdering. På den baggrund bekræftede CHMP således sine tidligere konklusioner.

Samlet konklusion og benefit/risk-forhold

Efter at have vurderet de foreliggende oplysninger og på baggrund af inspektionsresultaterne for Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) var CHMP fortsat stærk i tvivl om pålideligheden og korrektheden af oplysningerne fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelse. Som følge heraf og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy er bioækvivalente med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, kan benefit/risk-forholdet for Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy ikke anses for tilfredsstillende.

CHMP anbefalede derfor, at markedsføringstilladelse suspenderes, indtil der foreligger fyldestgørende bioækvivalensdata.

Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy,
- udvalget fandt, at de foreliggende oplysninger gav anledning til alvorlig tvivl om dokumentationen for bioækvivalensen af Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy med EU-referencelægemidlet på baggrund af betænkeligheder med hensyn til pålideligheden af oplysningerne som følge af inspektionsresultaterne for Cetero Research,
- udvalget fandt, at besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelse ikke fyldestgørende afviser de alvorlige betænkeligheder vedrørende dokumentationen for, at Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy er bioækvivalente med EU-referencelægemidlet,
- udvalget er af den opfattelse, at det på baggrund af de alvorlige tvivl med hensyn til dokumentationen af bioækvivalens ikke er muligt at fastlægge benefit/risk-forholdet for Fenofibrato Ranbaxy,

anbefalede udvalget, at markedsføringstilladelse for Fenofibrato Pensa og Fenofibrato Ranbaxy suspenderes i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, eftersom:

- a. benefit/risk-forholdet ikke kan anses for tilfredsstillende, og
- b. oplysningerne til støtte for ansøgningen som omhandlet i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke kan anses for at være korrekte.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelse fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse.