

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή των αδειών
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy (βλ. Παράρτημα Ι)

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ότι, κατόπιν επιθεώρησης, διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τον τρόπο διενέργειας βιοαναλυτικών μελετών στις εγκαταστάσεις της Cetero Research στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ) κατά την περίοδο από τον Απρίλιο του 2005 έως τον Ιούνιο του 2010. Κατά την επιθεώρηση διαπιστώθηκαν σοβαρές περιπτώσεις αντιδεοντολογικής συμπεριφοράς και παραβίασης της ομοσπονδιακής νομοθεσίας όπως, μεταξύ άλλων, παραποίηση εγγράφων και χειραγώγηση δειγμάτων. Οι διαπιστώσεις αυτές δεν αφορούν τις λοιπές εγκαταστάσεις της Cetero Research. Εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης τέθηκε το ζήτημα των επιπτώσεων που θα μπορούσαν να έχουν αυτά τα ευρήματα στις άδειες κυκλοφορίας αρκετών φαρμακευτικών προϊόντων. Ο EMA, η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) και η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) κίνησαν διαδικασία για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση όλων των φακέλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιλαμβάνουν μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν στις προαναφερθείσες εγκαταστάσεις κατά την υπό εξέταση χρονική περίοδο. Την 1η Αυγούστου 2012, το Ηνωμένο Βασίλειο κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα επίμαχα προϊόντα που είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε εθνικό επίπεδο. Ζητήθηκε από τη CHMP να αξιολογήσει το κατά πόσον οι ελλείψεις στον τρόπο διενέργειας των βιοαναλυτικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν από τη Cetero Research στις εγκαταστάσεις στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ) επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία διενεργήθηκαν μελέτες ή αναλύθηκαν δείγματα από τη Cetero Research κατά την εξεταζόμενη χρονική περίοδο πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Το Fenofibrato Pensa και το Fenofibrato Ranbaxy περιέχουν φαινοφιβράτη, ένα φάρμακο της ομάδας των φιβρατών. Η φαινοφιβράτη χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης σε ασθενείς με κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με στατίνες για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Η μοναδική μελέτη βιοϊσοδυναμίας αριθ. 10540314 διενεργήθηκε για τα δισκία 160 mg από τη Cetero Research στις εγκαταστάσεις στο Χιούστον το 2005. Τόσο το Fenofibrato Pensa όσο και το Fenofibrato Ranbaxy διατίθενται υπό μορφή δισκίων 160 mg.

Στις απαντήσεις του στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) δήλωσε ότι δεν υπάρχουν δείγματα για τη διεξαγωγή επαναληπτικής ανάλυσης. Κατά συνέπεια, ο ΚΑΚ εξέφρασε την πρόθεσή του να επαναλάβει τη μελέτη, η έκθεση της οποίας αναμένεται να υποβληθεί μέχρι τις 15 Νοεμβρίου 2012.

Η CHMP έλαβε υπό σημείωση τη μη διαθεσιμότητα των δειγμάτων της κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας αριθ. 10540314 και, κατ' επέκταση, την αδυναμία επαναληπτικής ανάλυσης των δεδομένων.

Εν κατακλείδι, η CHMP έκρινε ότι οι δυνητικές ελλείψεις στον τρόπο διενέργειας των βιοαναλυτικών μελετών στις εγκαταστάσεις της Cetero Research καθιστούν άκυρη τη βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Κατά συνέπεια, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων της κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας 10540314 που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και ελλείπει αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy με το συναφές προϊόν αναφοράς, η CHMP δεν ήταν σε θέση να αποφανθεί επί της βιοϊσοδυναμίας του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy. Ως εκ τούτου, διατύπωσε τη γνώμη ότι τα προηγούμενα πορίσματα σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω επανάληψης της μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Διαδικασία επανεξέτασης

Έπειτα από την έγκριση της γνώμης της CHMP κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Σεπτέμβριο του 2012, παραλήφθηκε αίτημα επανεξέτασης από τον ΚΑΚ. Ο ΚΑΚ υπέβαλε λόγους επανεξέτασης, οι οποίοι συνίσταντο σε μια νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας (μελέτη 2016_FENOF_11) που διεξήχθη προς αντικατάσταση της βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας (μελέτη αριθ. 10540314), η οποία είχε εγείρει σοβαρές αμφιβολίες όσον αφορά στην αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων.

Μετά από αξιολόγηση των λόγων επανεξέτασης, η CHMP επισήμανε ότι τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας κατέστησαν διαθέσιμα αφότου η CHMP ενέκρινε τη γνώμη της και, συνεπώς, δεν ήταν διαθέσιμα στην CHMP κατά την αρχική αξιολόγησή της. Σύμφωνα με το άρθρο 62 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, τέτοιου είδους νέα δεδομένα δεν μπορούν να εξεταστούν στο πλαίσιο της επανεξέτασης. Κατά συνέπεια, η CHMP επιβεβαίωσε τα προηγούμενα πορίσματά της.

Γενικό πόρισμα και σχέση οφέλους-κινδύνου

Κατόπιν αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP εξακολουθεί να διατηρεί σοβαρές αμφιβολίες, λόγω ιδίως των ευρημάτων από την επιθεώρηση των εγκαταστάσεων της Cetero Research στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ), ως προς την αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων της κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας. Επομένως, σε συνδυασμό και με την απουσία αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy με το συναφές προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας έως ότου παρασχεθούν επαρκή δεδομένα βιοϊσοδυναμίας.

Λόγοι για την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για το Fenofibrato Pensa και το Fenofibrato Ranbaxy.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, λόγω των ανησυχιών που διατυπώθηκαν σχετικά με την αξιοπιστία των δεδομένων κατόπιν της επιθεώρησης στις εγκαταστάσεις της Cetero Research.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι απαντήσεις του ΚΑΚ δεν άρουν ικανοποιητικά τις σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.
- Η επιτροπή είναι της γνώμης ότι, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Fenofibrato Pensa και του Fenofibrato Ranbaxy δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Fenofibrato Pensa και το Fenofibrato Ranbaxy, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, διότι

α) η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική, και

β) τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση όπως προβλέπεται στο άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ δεν μπορούν να θεωρηθούν ορθά.

Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CHMP.