

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused

Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

USA toidu- ja ravimiamet teatas Euroopa Ravimiametile, et kontrollimisel avastati ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) aprillist 2005 kuni juunini 2010 korraldatud bioanalüütilistes uuringutes puudusi. Kontrollimisel tuvastati olulisi üleastumisi ja föderaalsete rikkumisi, sh dokumentide võltsimist ja proovidega manipuleerimist. Teisi Cetero Researchi keskusi see ei puudutanud. Euroopa Liidus võib see potentsiaalselt mõjutada mitme ravimi müügiluba. Euroopa Ravimiamet, vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ning inimravimite komitee algatasid menetluse, et tuvastada ja hinnata kõigi selliste ravimite toimikuid, mis sisaldavad eelnimetatud ettevõtte poolt kõnealusel ajavahemikul korraldatud uuringuid. 1. augustil 2012 algatas Ühendkuningriigi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise riikliku müügiloa saanud ravimite kohta. Inimravimite komiteel paluti hinnata, kas Cetero Researchi Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) leitud puudused bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel mõjutavad asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhet. Samuti paluti avaldada arvamust, kas nende ravimite müügiloa, mille uuringud ja proovide analüüsid korraldas kõnealusel ajaperioodil Cetero Research, tuleks alles jätta, muuta, peatada või tühistada.

Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy sisaldavad fenofibraati, mis on fibraatide klassi kuuluv ravim. Seda kasutatakse kolesteroolisisalduse vähendamiseks kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsientidel. Seda kasutatakse üksi või koos statiinidega hüperkolesteroleemia ja hüpertriglütserideemia raviks. Ainus oluline bioekvivalentsuse uuring 10540314, milles kasutati 160 mg tablette, viidi 2005. aastal läbi ettevõtte Cetero Research keskuses Houstonis. Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy on mõlemad müügil 160 mg tablettidena.

Vastuseks inimravimite komitee küsimustele väitsid müügiloa hoidjad, et uue analüüsi tegemiseks ei ole proove. Seetõttu teatasid müügiloa hoidjad oma kavatsusest uuringut korrata – uuringu aruanne valmib eelduste kohaselt 15. novembriks 2012.

Inimravimite komitee märkis kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu 10540314 proovide puudumist ja et sellepärast ei ole võimalik andmeid uuesti analüüsida.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel Cetero Researchi keskuses ilmnenud võimalikud puudujäägid muudavad olulise bioekvivalentsuse uuringu kehtetuks. Arvestades tõsiseid kahtlusi müügiloa toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu 10540314 andmete usaldusväärsuses ja õigsuses ning usaldusväärse bioekvivalentsuse uuringu puudumist, mis oleks spetsiaalselt ette nähtud Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy ning võrdlusravimi bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks, ei saanud inimravimite komitee järeldada Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy bioekvivalentsust. Inimravimite komitee oli arvamusel, et varasemaid bioekvivalentsuse järeldusi on vaja kinnitada bioekvivalentsuse uuringu kordamise teel.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast arvamuse vastuvõtmist inimravimite komitee septembris 2012 peetud koosolekul saadi müügiloa hoidjalt taasläbivaatamise taotlus. Müügiloa hoidja esitas taasläbivaatamise alusena uue bioekvivalentsuse uuringu (uuring 2016_FENOF_11), mis tehti, et asendada keskne bioekvivalentsuse uuring (uuring 10540314), mille andmete usaldusväärsus ja õigsus oli tekitanud tõsiseid kahtlusi.

Hinnates taasläbivaatamise taotluse alust, märkis inimravimite komitee, et bioekvivalentsuse uue uuringu tulemused saadi pärast seda, kui inimravimite komitee oli vastu võtnud arvamuse, ning seega ei olnud uuring inimravimite komitee algse hinnangu andmise ajal kättesaadav. Vastavalt määruse (EÜ) 726/2004 artikli 62 lõikele 1 ei saa selliseid uusi andmeid taasläbivaatamise kontekstis kaaluda. Seetõttu kinnitas inimravimite komitee oma varasemaid järeldusi.

Üldine järeldus ning kasulikkuse ja riski suhe

Olles hinnanud kättesaadavaid andmeid, on inimravimite komiteel pärast ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) tehtud kontrolli tõsised kahtlused müügiloa toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu tulemuste usaldusväärsuses ja õigsuses. Sel põhjusel ja et puudub usaldusväärne bioekvivalentsuse uuring, mis näitaks spetsiifiliselt Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga, ei saa Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy kasulikkuse ja riski suhet soodsaks pidada.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee müügiload peatada, kuni on kättesaadavad piisavad bioekvivalentsuse andmed.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy kohta direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel algatatud menetlust;
- inimravimite komitee leidis, et olemasolevad andmed tekitavad tõsiseid kahtlusi Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse andmete usaldusväärsuses, arvestades Cetero Researchi keskuses tehtud kontrolli tulemusi;
- inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja vastused ei ole piisavad, et lükata ümber tõsised kahtlused seoses Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsusega;
- inimravimite komitee on arvamisel, et arvestades bioekvivalentsuse tõenditega seotud tõsiseid kahtlusi, ei saa kinnitada Fenofibrato Pensa ning Fenofibrato Ranbaxy kasulikkuse ja riski suhet.

Selle tulemusena soovitas inimravimite komitee Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy müügiload direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel peatada, sest

- a. riski ja kasulikkuse suhet ei saa pidada soodsaks,
- b. andmeid, mis toetavad direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohast taotlust, ei saa pidada korrektseks.

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused on inimravimite komitee arvamuse III lisas.