

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmisteita nimeltä Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy (ks. liite I)

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) ilmoitti Euroopan lääkevirastolle, että Cetero Research -tutkimuslaitoksen Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloihin tehty tarkastus osoitti, että laitoksen huhtikuun 2005 ja kesäkuun 2010 välisenä aikana tekemiin bioanalyttisiin tutkimuksiin liittyy tiettyjä huolenaiheita. Tarkastuksessa havaittiin lukuisia väärinkäytöstapauksia ja liittovaltion säädösten laiminlyöntejä, kuten asiakirjojen väärentämistä ja näytteiden manipulointia. Näitä ongelmia ei liity Cetero Researchin muihin tiloihin. Euroopan unionissa todettiin, että tämä saattaa vaikuttaa monien lääkevalmisteiden myyntilupiin. Euroopan lääkevirasto, keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) ja lääkevalmistekomitea (CHMP) aloittivat menettelyn tunnistaakseen ja arvioidakseen kaiken aineiston, johon sisältyy edellä mainituissa toimitiloissa kyseisenä ajanjaksona tehtyjä tutkimuksia. Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti 1. elokuuta 2012 direktiivin 2001/3/EY 31 artiklan mukaisen lausunntomenettelyn asiaan liittyvien kansallisesti hyväksytyjen valmisteiden osalta. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, vaikuttavatko Cetero Researchin Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloissa tehdyissä bioanalyttisissä tutkimuksissa havaitut puutteet kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja antamaan lausunto siitä, tulisiko niiden hyväksytyjen lääkevalmisteiden, joita koskevia tutkimuksia on tehty tai joista otettuja näytteitä on analysoitu Cetero Researchissa kyseisellä ajanjaksolla, myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxy sisältävät fenofibraattia, joka kuuluu fibraattien lääkeaineryhmään. Sitä käytetään alentamaan kolesteroliarvoja potilailla, joilla on sydän- ja verisuonisairauksien riski. Sitä käytetään yksinään tai statiinien kanssa hyperkolesterolemian ja hypertriglyseridemian hoitoon. Ainoa keskeinen biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus 10540314, jossa käytettiin 160 mg:n tabletteja, tehtiin Cetero Researchin tiloissa Houstonissa vuonna 2005. Sekä Fenofibrato Pensaa että Fenofibrato Ranbaxya on saatavana 160 mg:n tabletteina.

Vastauksessaan lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon myyntiluvan haltijat ilmoittivat, ettei näytteitä ollut enää saatavilla analyysin uusimiseksi. Myyntiluvan haltijat myös ilmoittivat aikeestaan toistaa tutkimus, ja sen tutkimusraportin odotetaan tulevan saataville 15. marraskuuta 2012 mennessä.

Lääkevalmistekomitea otti huomioon, ettei näytteitä tärkeästä keskeisestä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta 10540314 ollut enää saatavilla ja ettei tietoja voitu siksi analysoida uudelleen.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Cetero Researchissa tehtyjen bioanalyttisten tutkimusten toteutuksessa olleet mahdolliset puutteet mitätöivät keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen. Koska myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta kriittisestä keskeisestä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta 10540314 saatujen tietojen luotettavuuteen ja oikeellisuuteen liittyi vakavia epäilyjä ja koska luotettavaa nimenomaan Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxyn ja niiden vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut, lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä päätelmiä Fenofibrato Pensa ja Fenofibrato Ranbaxyn biologisesta samanarvoisuudesta vertailuvalmisteeseen nähden. Lääkevalmistekomitea katsoi, että aiemmat päätelmät biologisesta samanarvoisuudesta on vahvistettava toistamalla biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus.

Uudelleenarviointimenettely

Lääkevalmistekomitean kokouksessaan syyskuussa 2012 antaman lausunnon jälkeen myyntiluvan haltijan jätti uudelleenarviointipyynnön. Myyntiluvan haltija toimittamiin uudelleenarvioinnin

perusteisiin sisältyi uusi bioekvivalenssitutkimus (2016_FENOF_11). Se tehtiin korvaamaan keskeinen bioekvivalenssitutkimus (10540314), jonka tietojen luotettavuudesta ja oikeellisuudesta oli ilmennyt vakavia epäilyjä.

Arvioituaan uudelleenarvioinnin perusteet lääkevalmistekomitea totesi, että uuden bioekvivalenssitutkimuksen tulokset tulivat saataville sen jälkeen, kun lääkevalmistekomitea oli jo antanut lausuntonsa, eivätkä ne siten olleet lääkevalmistekomitean käytössä alkuperäistä arviota tehtäessä. Asetuksen (EY) 726/2004 62 artiklan 1 kohdan mukaan kyseisenlaista uutta tietoa ei voi tarkastella uudelleenarvioinnissa. Siten lääkevalmistekomitea vahvisti aikaisemmin tekemänsä päätelmät.

Päätelmät ja hyöty-riskisuhde

Kun lääkevalmistekomitea oli arvioinut saatavilla olevat tiedot, sillä oli Cetero Researchin Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloihin tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi edelleen vakavia epäilyksiä, jotka koskivat myyntilupahakemuksien tueksi toimitetusta tärkeästä, keskeisestä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta saatujen tietojen luotettavuutta ja oikeellisuutta. Näin ollen – ja koska luotettavaa, nimenomaisesti Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn ja niiden EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut – Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli myyntilupien peruuttamista siihen saakka, kunnes biologisesta samanarvoisuudesta on saatavilla riittävästi tietoa.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn osalta
- komitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot antoivat aiheetta epäillä suuresti Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn sekä niiden EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen liittyvien tietojen luotettavuutta Cetero Researchin toimitiloihin tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi
- komitea katsoi, etteivät myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset riitä poistamaan vakavia epäilyksiä Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn sekä niiden EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamisesta
- komitea totesi, ettei Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn hyöty-riskisuhdetta voida vahvistaa biologisen samanarvoisuuden osoittamista koskevien vakavien epäilysten vuoksi

komitea suositteli Fenofibrato Pensan ja Fenofibrato Ranbaxyn myyntilupien peruuttamista direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, sillä

- a. hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana
- b. direktiivin 2001/83/EY 10 artiklassa tarkoitettuja hakemusta tukevia tietoja ei voida pitää oikeellisina.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskevat ehdot on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.