

II. MELLÉKLET

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
felfüggesztésének indoklása**

Tudományos következtetések

A Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az US Food and Drug Administration (az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatósága) arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy egy inspekción követően aggályok merültek fel a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben a 2005. április és 2010. június közötti időszakban végzett bioanalitikai vizsgálatok lefolytatását illetően. Az inspekción jelentős kötelességszegési és a szövetségi törvényi szabályozások megsértésével járó eseteket azonosított, beleértve okmányok hamisítását és minták manipulációját is. A Cetero Research egyéb telephelyei nem voltak érintettek ebben az ügyben. Az Európai Unióban megállapították, hogy ez kihatással lehet több gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyére. Az EMA, a CMD(h) és a CHMP eljárást kezdeményezett az összes olyan gyógyszerkészítmény dokumentációjának azonosítására és vizsgálatára, amelyek magukban foglalják a fent említett létesítményben és az azonosított időszak alatt végzett vizsgálatokat. 2012. augusztus 1-én az Egyesült Királyság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti bejelentési eljárást indított az azonosított nemzeti szinten engedélyezett termékek ügyében. A CHMP-t felkérték annak értékelésére, hogy a Cetero Research houstoni (Texas, Egyesült Államok) létesítményeiben végzett bioanalitikai vizsgálatokban talált hiányosságok hatással vannak-e az érintett gyógyszerkészítmények előny-kockázat profiljára. Továbbá, a CHMP véleményét kérték azzal kapcsolatban, hogy az engedélyezett gyógyszerkészítmények (melyek vizsgálatát vagy a minták analízisét a Cetero Research végezte az azonosított időszakban) forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy fenofibrátot, a fibrát csoportba tartozó gyógyszert tartalmaznak. A fenofibrát a szív- és érrendszeri betegségek által veszélyeztetett betegek koleszterinszintjének csökkentésére használatos. Önállóan vagy sztatinokkal együtt alkalmazzák a hiperkoleszterinémia és a hipertrigliceridémia kezelésére. Az egyetlen (10540314. számú) pivotális bioekvivalencia vizsgálatot a Cetero Research houstoni létesítményeiben végezték 2005-ben, a 160 mg-os tablettát használva. A Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy egyaránt 160 mg tablettá formájában kaphatók.

A CHMP listáján szereplő kérdésekre adott válaszul a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kijelentették, hogy az újraelemzés elvégzéséhez nem állnak rendelkezésre minták. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultjai bejelentették, hogy szándékukban áll a vizsgálat megismétlése, és a vizsgálati beszámoló várhatóan 2012. november 15-re elérhető lesz.

A CHMP tudomásul vette a 10540314. számú kritikus pivotális bioekvivalencia vizsgálatból származó minták hiányát, és hogy emiatt nincs lehetőség az adatok újraelemzésére.

Összefoglalva, a CHMP úgy vélte, hogy a Cetero Research létesítményei által végzett bioanalitikai vizsgálatok végrehajtásában mutatkozó hiányosságok érvénytelenítik a pivotális bioekvivalencia vizsgálatot. Ennélfogva, tekintettel a forgalomba hozatali engedélyek iránti kérelem részeként benyújtott 10540314. számú kritikus pivotális bioekvivalencia-vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét érintő komoly kételyekre, illetve specifikusan a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy, illetve a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia-vizsgálat hiányában a CHMP nem tudott döntést hozni a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy bioekvivalenciájára vonatkozóan. A CHMP véleménye szerint meg kell ismételní a bioekvivalencia-vizsgálatot a bioekvivalenciára vonatkozó korábbi következtetések megerősítéséhez.

Felülvizsgálati eljárás

A 2012. szeptemberi CHMP-üléson elfogadott CHMP-vélemény után a forgalomba hozatali engedély jogosultja felülvizsgálati kérelmet nyújtott be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott indoklás egy új bioekvivalencia-vizsgálatot (2016_FENOF_11 vizsgálat) tartalmazott,

amelyet a pivotális bioekvivalencia-vizsgálat helyettesítése céljából végeztek el, mivel komoly kételyek merültek fel ez utóbbi adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét illetően.

A felülvizsgálat indokainak értékelését követően a CHMP megjegyezte, hogy az új bioekvivalencia-vizsgálat eredményei csak a CHMP véleményének elfogadása után váltak elérhetővé, vagyis nem voltak elérhetőek a CHMP számára az első értékelés során. A 726/2004/EK rendelet 62. cikke (1) bekezdése értelmében az ilyen jellegű új adatokat nem lehet figyelembe venni a felülvizsgálat során. Mindezekre tekintettel a CHMP megerősítette korábbi következtetéseit.

Általános következtetések és előny-kockázat profil

A rendelkezésre álló adatok értékelését követően a CHMP-nek továbbra is komoly kételyei vannak a forgalomba hozatali engedélyek iránti kérelem részeként benyújtott kritikus pivotális bioekvivalencia vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét illetően a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben végrehajtott inspekciónak eredményei miatt. Ennélfogva, valamint specifikusan a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy, illetve a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia vizsgálat hiányában, a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek.

A CHMP ezért a megfelelő bioekvivalencia-adatok benyújtásáig a készítmény forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- A bizottság megfontolta a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztést.
- A bizottság figyelembe vette, hogy a Cetero Research létesítményeiben végrehajtott inspekciónak eredményei következtében a rendelkezésre álló adatok, a megbízhatóságukra vonatkozó aggályok miatt, komoly kételyeket támasztanak a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciáját illetően.
- A bizottság úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által adott válaszok nem megfelelőek a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciájára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyek eloszlatásához.
- A bizottság véleménye szerint a bioekvivalenciára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyeket figyelembe véve nem erősíthető meg a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy előny-kockázat profilja.

Következésképpen a bizottság a Fenofibrato Pensa és a Fenofibrato Ranbaxy forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban, mivel

- a. az előny-kockázat profil nem tekinthető kedvezőnek, valamint
- b. a 2001/83/EK irányelv 10. cikkében meghatározott, a kérelmet alátámasztó bizonyos adatok nem tekinthetők helytállóknak.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének feloldására vonatkozó feltételeket a CHMP vélemény III. melléklete írja le.