

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību apturēšanai**

## Zinātniskie secinājumi

### ***Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

ASV Pārtikas un zāļu pārvalde informēja Eiropas Zāļu aģentūru, ka pēc pārbaudes radušās bažas par to, kā uzņēmuma *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) tika veikti bioanalītiskie pētījumi laika posmā no 2005. gada aprīļa līdz 2010. gada jūnijam. Pārbaudē tika konstatēti nopietni pārkāpumi un federālo noteikumu pārkāpumi, tostarp dokumentu falsifikācija un paraugu viltošana. Citas *Cetero Research* filiāles nebija iesaistītas. Eiropas Savienībā uzskatīja, ka tas potenciāli varētu ietekmēt vairāku zāļu reģistrācijas apliecības. EMA, CMD(h) un CHMP uzsāka procesu, lai noteiktu un izvērtētu visas zāļu dokumentācijas, kurās ietverti pētījumi, kas veikti iepriekš minētajā filiālē konkrētajā laika periodā. 2012. gada 1. augustā Apvienotā Karaliste ierosināja valstu procedūrās reģistrēto identificēto zāļu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. CHMP tika pieprasīts izvērtēt, vai *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) veikto bioanalītisko pētījumu trūkumi ietekmē attiecīgo zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības reģistrētajām zālēm, kuru gadījumā attiecīgajā laika periodā *Cetero Research* ir veikti pētījumi vai paraugu analīze, ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

*Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* sastāvā ir fenofibrāts, zāles no fibrātu grupas. Tās lieto, lai samazinātu holesterīna līmeni pacientiem ar kardiovaskulāro slimību risku. Lai ārstētu hiperholesterinēmiju un hipertrigliceridēmiju, tās lieto atsevišķi vai kopā ar statīniem. 2005. gadā tika veikts viens galvenais bioekvivalences pētījums Nr. 10540314, izmantojot 160 mg tabletes, ko vadīja *Cetero Research* iestādes Hjūstonā. Gan *Fenofibrato Pensa*, gan *Fenofibrato Ranbaxy* pieejamas 160 mg tabletēs.

Atbildot uz CHMP sagatavoto jautājumu sarakstu, RAĪ paziņoja, ka paraugi atkārtotai analīžu veikšanai nav pieejami. Tādēļ RAĪ paziņoja par nolūku atkārtot pētījumu, un paredzams, ka pētījuma pārskats būs pieejams līdz 2012. gada 15. novembrim.

CHMP ņēma vērā nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma Nr. 10540314 paraugu trūkumu un faktu, ka tādēļ nav iespējams datus analizēt atkārtoti.

CHMP secināja, ka iespējamie trūkumi *Cetero Research* filiālē veiktajos bioanalītiskajos pētījumos galveno bioekvivalences pētījumu padara par spēkā neesošu. Tādēļ, ņemot vērā nopietnās bažas par to nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma Nr. 10540314 datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju, kā arī tāpēc, ka nav ticama bioekvivalences pētījuma, kas būtu īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* bioekvivalenci atsaucēs zālēm, CHMP nevarēja izdarīt secinājumus par *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* bioekvivalenci. CHMP uzskatīja, ka iepriekšējie secinājumi par bioekvivalenci būs jāapstiprina, atkārtojot bioekvivalences pētījumu.

### **Atkārtotas izskatīšanas procedūra**

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas CHMP 2012. gada septembra sanāksmē no RAĪ tika saņemts atkārtotas izskatīšanas pieprasījums. RAĪ iesniedza atkārtotas izskatīšanas pamatojumus, kuros ietilpa jauns bioekvivalences pētījums (pētījums Nr. 2016\_FENOF\_11), ko veica, lai aizstātu galveno bioekvivalences pētījumu (pētījums Nr. 10540314), saistībā ar kuru radušās nopietnas bažas attiecībā uz datu ticamību un precizitāti.

Izvērtējot atkārtotas izskatīšanas pamatojumus, CHMP atzīmēja, ka jaunā bioekvivalences pētījuma rezultāti kļuva pieejami pēc CHMP atzinuma, bet tie CHMP nebija pieejami sākotnējā novērtējuma laikā. Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 62. panta 1. punktu, šādus datus nedrīkst ņemt vērā atkārtotas izskatīšanas ietvaros. Ņemot vērā augstāk minēto, CHMP apstiprināja sākotnējos secinājumus.

## Vispārīgs secinājums un ieguvumu un riska attiecība

Pēc pieejamo datu izvērtēšanas, CHMP joprojām bija nopietnas bažas saistībā ar pārbaudes konstatējumiem *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV), kas saistīti ar nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju. Šā iemesla dēļ, kā arī tāpēc, ka trūkst uzticama bioekvivalences pētījuma, kas būtu īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* bioekvivalenci ES atsauces zālēm, *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu.

Tādēļ CHMP ieteica apturēt reģistrācijas apliecības, līdz tiek darīti pieejami atbilstoši bioekvivalences dati.

## Pamatojums reģistrācijas apliecības apturēšanai

Tā kā

- Komiteja izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru zālēm *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy*;
- Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati rada nopietnas bažas attiecībā uz pierādījumu par *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* bioekvivalenci ES atsauces zālēm, ņemot vērā bažas par datu uzticamību, kas radušās pēc *Cetero Research* filiālē pārbaudes laikā iegūtajiem datiem;
- Komiteja uzskatīja, ka MAH atbildes nav pietiekamas, lai atspēkotu nopietnās bažas par *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* bioekvivalences pierādījumu ES atsauces zālēm;
- Komiteja uzskata, ka ņemot vērā nopietnās bažas par bioekvivalences pierādījumu, *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* ieguvumu un riska attiecību nevar apstiprināt.

Tā rezultātā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja ieteica apturēt *Fenofibrato Pensa* un *Fenofibrato Ranbaxy* zāļu reģistrācijas apliecības, jo:

- a. ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu un;
- b. datus, kas pamato pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu, nevar uzskatīt par korektiem.

Reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanas nosacījumi ir izklāstīti CHMP atzinuma III pielikumā.