

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy (zie bijlage I)

De Amerikaanse Food and Drug Administration heeft het Europees Geneesmiddelenbureau ervan op de hoogte gesteld dat er na een inspectie zorgen zijn gerezen over de uitvoering van bioanalytische onderzoeken die in de periode van april 2005 tot juni 2010 zijn uitgevoerd door de faciliteiten van Cetero Research in Houston (Texas, VS). Bij de inspectie werden belangrijke gevallen van fouten en overtredingen van de federale regelgeving vastgesteld, waaronder vervalsing van documenten en manipulatie van monsters. Bij andere locaties van Cetero Research was daarvan geen sprake. In de Europese Unie werd geoordeeld dat dit mogelijk van invloed kan zijn op de handelsvergunningen van een aantal geneesmiddelen. Het EMA, de CMD(h) en het CHMP startten een proces ter vaststelling en beoordeling van alle geneesmiddelendossiers waarin onderzoeken worden beschreven die zijn uitgevoerd op de bovengenoemde faciliteit tijdens de desbetreffende tijdsperiode. Op 1 augustus 2012 zette het Verenigd Koninkrijk een verwijzingsprocedure in gang krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de desbetreffende nationaal goedgekeurde geneesmiddelen. Het CHMP werd verzocht te beoordelen of de tekortkomingen in de uitvoering van de door de Cetero Research-faciliteiten in Houston (Texas, VS) uitgevoerde bioanalytische onderzoeken van invloed zijn op de baten-ricoverhoudingen van de desbetreffende geneesmiddelen en om advies te geven over de vraag of de handelsvergunningen voor de goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor onderzoeken zijn uitgevoerd of monsters zijn geanalyseerd door Cetero Research tijdens de desbetreffende tijdsperiode moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, dan wel ingetrokken.

Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy bevatten fenofibraat, een geneesmiddel dat behoort tot de klasse van de fibraten. Het wordt gebruikt voor de verlaging van cholesterolspiegels bij patiënten met een risico op een cardiovasculaire aandoening. Dit middel wordt alleen of in combinatie met statinen gebruikt bij de behandeling van hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie. Het enkelvoudige centrale bio-equivalentieonderzoek 10540314 waarbij de tabletten van 160 mg werden onderzocht, werd in 2005 uitgevoerd door de Cetero Research-faciliteiten in Houston. Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy zijn beide beschikbaar in de vorm van tabletten van 160 mg.

In reactie op de vragenlijst van het CHMP verklaarden de houders van de handelsvergunningen dat er geen monsters beschikbaar waren voor een heranalyse. De houders van de handelsvergunningen verklaarden daarom voornemens te zijn om het onderzoek te herhalen; het onderzoeksrapport ervan komt naar verwachting voor 15 november 2012 beschikbaar.

Het CHMP nam er kennis van dat monsters van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek 10540314 ontbreken en dat heranalyse van de gegevens daarom niet mogelijk is.

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP van oordeel was dat de mogelijke tekortkomingen in de uitvoering van de bioanalytische onderzoeken door de Cetero Research-faciliteiten het centrale bio-equivalentieonderzoek ontkrachten. Gezien de ernstige twijfels ten aanzien van de betrouwbaarheid en de juistheid van de gegevens van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek 10540314 dat ter ondersteuning van de handelsvergunningen werd ingediend en bij het ontbreken van een betrouwbaar bio-equivalentieonderzoek met een opzet die specifiek is gericht op het vaststellen van de bio-equivalentie van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy ten opzichte van hun referentiemiddel ervan kon het CHMP daarom geen conclusie trekken over de bio-equivalentie van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy. Het CHMP was van mening dat de eerdere conclusies met betrekking tot bio-equivalentie dienen te worden bevestigd door het bio-equivalentieonderzoek te herhalen.

Bezwaarprocedure

Naar aanleiding van de vaststelling van het advies van het CHMP tijdens de vergadering van september 2012 is er een bezwaarschrift van de houder van de handelsvergunning ontvangen. De vergunninghouder heeft als reden voor herbeoordeling een nieuw bio-equivalentieonderzoek (onderzoek 2016_FENOF_11) overgelegd, uitgevoerd ter vervanging van het centrale bio-equivalentieonderzoek (onderzoek 10540314)

waarover ernstige twijfels ten aanzien van de betrouwbaarheid en de juistheid van de gegevens bestonden.

Gelet op de bezwaren merkt het CHMP op dat de resultaten van het nieuwe bio-equivalentieonderzoek beschikbaar kwamen nadat het CHMP zijn advies had vastgesteld en derhalve niet beschikbaar waren ten tijde van de oorspronkelijke beoordeling. Overeenkomstig artikel 62, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004 kunnen dergelijke gegevens niet in aanmerking worden genomen in het kader van de bezwaarprocedure. Het CHMP handhaaft derhalve zijn voorgaande conclusies.

Algehele conclusie en baten-risicoverhouding

Na beoordeling van de beschikbare gegevens bleef het CHMP ernstige twijfels houden vanwege de bevindingen van de inspectie van de Cetero Research-faciliteiten in Houston (Texas, VS) ten aanzien van de betrouwbaarheid en de juistheid van de gegevens van het cruciale centrale bio-equivalentieonderzoek die ter ondersteuning van de handelsvergunningen werden ingediend. Daarom, en bij het ontbreken van een betrouwbaar bio-equivalentieonderzoek met een opzet die specifiek is gericht op het vaststellen van de bio-equivalentie van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy ten opzichte van het EU-referentiemiddel ervan, kan de baten-risicoverhouding van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy niet als gunstig worden beschouwd.

Het CHMP adviseerde daarom de schorsing van de handelsvergunningen tot er adequate bio-equivalentiegegevens beschikbaar zijn gekomen.

Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy heeft beoordeeld;
- het Comité van oordeel was dat de beschikbare gegevens ernstige twijfels oproepen ten aanzien van het bewijs voor de bio-equivalentie van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy ten opzichte van het EU-referentiemiddel in verband met bedenkingen over de betrouwbaarheid van de gegevens vanwege de bevindingen van de inspectie van de Cetero Research-faciliteiten;
- het Comité van oordeel was dat de antwoorden van de houder van de handelsvergunning niet voldoende waren om de ernstige twijfels weg te nemen ten aanzien van het bewijs voor de bio-equivalentie van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy ten opzichte van het EU-referentiemiddel;
- het Comité van mening is dat gezien de ernstige twijfels ten aanzien van het bewijs voor bio-equivalentie de baten-risicoverhouding van Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy niet kan worden bevestigd,

adviseerde het Comité daarom de schorsing van de handelsvergunningen voor Fenofibrato Pensa en Fenofibrato Ranbaxy uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG; aangezien

- a. de baten-risicoverhouding niet als gunstig kan worden beschouwd; en
- b. de gegevens ter ondersteuning van de aanvraag zoals voorzien in artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG niet als juist kunnen worden beschouwd.

De voorwaarden voor het opheffen van de schorsing van de handelsvergunningen worden uiteengezet in bijlage III van het advies van het CHMP.