

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy (pozri prílohu I)

Federálny úrad Spojených štátov pre potraviny a lieky (US Food and Drug Administration, FDA) informoval Európsku agentúru pre lieky, že po kontrole sa vyskytli obavy týkajúce sa vykonávania bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA) v období od apríla 2005 do júna 2010. Počas kontroly boli zistené významné prípady pochybenia a porušenia federálnych zákonov vrátane falšovania dokumentácie a manipulácie so vzorkami. Iné pracoviská spoločnosti Cetero Research neboli do tejto činnosti zapojené. V Európskej únii sa dospelo k záveru, že táto skutočnosť by mohla mať potenciálny vplyv na povolenia na uvedenie mnohých liekov na trh. Agentúra EMA, koordinačná skupina CMD(h) a výbor CHMP začali proces na identifikáciu a posúdenie kompletnej dokumentácie k liekom, ktorá obsahuje štúdie vykonané v uvedenom zariadení v zistenom období. Dňa 1. augusta 2012 Spojené kráľovstvo iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v súvislosti s identifikovanými liekmi, pre ktoré bolo udelené povolenie na uvedenie na trh na vnútroštátnej úrovni. Výbor CHMP bol požiadany, aby vyhodnotil, či nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií, ktorých sa dopustila spoločnosť Cetero Research vo svojich zariadeniach v Houstone (Texas, USA), majú vplyv na pomer prínosu a rizika príslušných liekov, a aby vydal stanovisko v súvislosti s tým, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre lieky, pre ktoré spoločnosť Cetero Research vykonávala štúdie alebo analyzovala vzorky počas zisteného obdobia, zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Lieky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy obsahujú fenofibrát, liek zo skupiny fibrátov. Používa sa na zníženie hladiny cholesterolu u pacientov s rizikom kardiovaskulárneho ochorenia. Používa sa samostatne alebo spolu so statínmi pri liečbe hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie. Jedna hlavná bioekvivalenčná štúdia 10540314, v ktorej sa použili tablety 160 mg, sa uskutočnila v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone v roku 2005. Lieky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy sú dostupné ako tablety 160 mg.

V odpovedi na zoznam otázok výboru CHMP držiteľa povolení na uvedenie na trh uviedli, že na vykonanie opakovaných analýz neboli dostupné žiadne vzorky. Držitelia povolení na uvedenie na trh preto uviedli svoj zámer zopakovať štúdiu, pričom sa očakáva, že správa o tejto štúdií bude k dispozícii 15. novembra 2012.

Výbor CHMP zbral do úvahy chýbajúce vzorky z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie 10540314 a skutočnosť, že z toho dôvodu neexistuje žiadna možnosť opätovnej analýzy údajov.

Výbor CHMP nakoniec usúdil, že potenciálne nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research rušia platnosť hlavnej bioekvivalenčnej štúdie. Výbor CHMP preto vzhľadom na vážne pochybnosti o spoľahlivosti a správnosti údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie 10540314 predloženej na podporu povolení na uvedenie na trh a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s ich referenčným liekom EÚ nedokázal dospieť k záveru v súvislosti s liekmi Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy. Výbor CHMP zaujal stanovisko, že predchádzajúce závery týkajúce sa biologickej rovnocennosti bude nutné potvrdiť zopakovaním bioekvivalenčnej štúdie.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP na jeho schôdzi v septembri 2012 bola prijatá žiadosť o opätovné preskúmanie od držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol dôvody na opätovné preskúmanie, ktorých základom bola nová bioekvivalenčná štúdia (štúdia 2016_FENOF_11) ako náhrada za hlavnú bioekvivalenčnú štúdiu (štúdia 10540314), v súvislosti s ktorou vznikli vážne výhrady týkajúce sa spoľahlivosti a správnosti údajov.

Po posúdení dôvodov na opätovné preskúmanie výbor CHMP poznamenal, že výsledky novej bioekvivalenčnej štúdie boli k dispozícii až potom, ako výbor CHMP prijal svoje stanovisko a výbor ich nemal k dispozícii počas svojho prvého hodnotenia. Podľa čl. 62 ods. 1 nariadenia (ES)

726/2004 sa takého údaje nemôžu zohľadniť v rámci opätovného preskúmania. Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor CHMP preto potvrdil svoje predchádzajúce závery.

Celkový záver a pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a má aj naďalej vážne pochybnosti v súvislosti s výsledkami kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA), pokiaľ ide o spoľahlivosť a správnosť údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie predloženej na podporu povolení na uvedenie na trh. Z tohto dôvodu a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s ich referenčným liekom EÚ nemožno pomer prínosu a rizika liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy považovať za priaznivý.

Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh, kým nebudú k dispozícii dostatočné údaje o biologickej rovnocennosti.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Keďže

- výbor zvážil postup podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES pre lieky Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy;
- výbor usúdil, že dostupné údaje spôsobujú vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s referenčným liekom EÚ vzhľadom na obavy týkajúce sa spoľahlivosti údajov na základe výsledkov kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research;
- výbor usúdil, že odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh nie sú dostatočné na rozptýlenie vážnych pochybností v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy s referenčným liekom EÚ;
- výbor sa domnieva, že vzhľadom na vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti nemožno potvrdiť pomer prínosu a rizika liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy;

výbor v dôsledku toho odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre liekov Fenofibrato Pensa a Fenofibrato Ranbaxy podľa článku 116 smernice č. 2001/83/ES, pretože

- a. pomer rizika a prínosu nemožno považovať za priaznivý a
- b. údaje na podporu žiadosti podľa článku 10 smernice č. 2001/83/ES nemožno považovať za správne.

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú stanovené v prílohe III stanoviska výboru CHMP.