

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy (glejte Prilogo I)

Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je Evropsko agencijo za zdravila obvestila, da so bili po inšpekcijskem pregledu izraženi pomisleki o izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) v obdobju od aprila 2005 do junija 2010. Pri pregledu so odkrili pomembne primere kršitev zveznih predpisov, vključno s ponarejanjem dokumentov in manipulacijo z vzorci. Drugi centri raziskovalne ustanove Cetero Research niso bili prizadeti. V Evropski uniji so menili, da bi to lahko vplivalo na dovoljenja za promet s številnimi zdravili. EMA, CMD(h) in CHMP so začeli postopek, s katerim želijo odkriti in oceniti vso dokumentacijo zdravil, ki vključujejo študije, opravljene v zgoraj omenjeni ustanovi v navedenem časovnem obdobju. Združeno kraljestvo je 1. avgusta 2012 začelo napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za ugotovljena nacionalno odobrena zdravila. Odbor CHMP je bil naprošen, da oceni, ali pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA), vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi zadevnih zdravil, ter za mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z odobrenimi zdravili, za katera so bile v ustanovi Cetero Research v navedenem časovnem obdobju opravljene študije ali analizirani vzorci, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Zdravili Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy vsebujeta fenofibrat, učinkovino iz razreda fibratov. Uporablja se za zniževanje ravni holesterola pri bolnikih s tveganjem srčno-žilnih bolezni. Samostojno ali v kombinaciji s statini se uporablja za zdravljenje hiperholesterolemije in hipertrigliceridemije. Edina ključna študija biološke enakovrednosti 10540314 s 160-miligramskimi tabletami je bila opravljena leta 2005 v ustanovi Cetero Research v Houstonu. Zdravili Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy sta na voljo v obliki 160-miligramskih tablet.

Kot odgovor na seznam vprašanj odbora CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pojasnil, da ni na voljo nobenih vzorcev, s katerimi bi lahko opravili ponovno analizo. Zato je navedel, da je pripravljen ponoviti študijo, pri čemer bo poročilo o njej na voljo do 15. novembra 2012.

Odbor CHMP je upošteval odsotnost vzorcev iz kritične ključne študije biološke enakovrednosti 10540314 in dejstvo, da zaradi tega ni mogoče ponovno analizirati podatkov.

Odbor CHMP je sklenil, da morebitne pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research, razveljavijo ključno študijo biološke enakovrednosti. Zaradi resnih pomislov glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične ključne študije biološke enakovrednosti 10540314, predložene kot podpora dovoljenju za promet z zdravilom, in zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravil Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy ter njenega referenčnega zdravila, odbor CHMP ni mogel sklepati o biološki enakovrednosti zdravil Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy. Menil je, da bo treba prejšnje zaključke glede biološke enakovrednosti potrditi s ponovno izvedbo študije biološke enakovrednosti.

Postopek ponovne presoje

Po sprejetju mnenja na sestanku septembra 2012 je odbor CHMP prejel zahtevo imetnika dovoljenja za promet za ponovno presojo. Imetnik dovoljenja za promet je predložil gradivo za ponovno presojo, in sicer podatke iz nove študije biološke enakovrednosti (študija 2016_FENOF_11), ki je bila opravljena kot nadomestilo za ključno študijo biološke enakovrednosti (študijo 10540314) v zvezi s katero so bili izraženi pomisleki glede njene zanesljivosti in pravilnosti podatkov.

Odbor CHMP je ovrednotil gradivo za ponovno presojo in ugotovil, da so izsledki nove študije biološke enakovrednosti postali dostopni po sprejetju mnenja in odboru CHMP torej niso bili na voljo med njegovo prvotno oceno. V skladu s členom 62(1) Uredbe (ES) 726/2004 tovrstnih

podatkov ni mogoče upoštevati med postopkom ponovne presoje. Odbor CHMP je zato potrdil svoje prvotno mnenje.

Splošni zaključek ter razmerje med tveganji in koristmi

Na podlagi ocene razpoložljivih podatkov ima odbor CHMP še vedno resne dvome zaradi ugotovitev inšpekcijskega pregleda prostorov ustanove Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti, predložene kot podpora dovoljenju za promet z zdravilom. Zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravil Fenofibrato Pensa ter Fenofibrato Ranbaxy in referenčnim zdravilom v EU, razmerja med tveganji in koristmi pri zdravilih Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy ni mogoče obravnavati kot pozitivnega.

Odbor CHMP je zato predlagal začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, dokler ne bodo na voljo ustrezni podatki o biološki enakovrednosti.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravili Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy.
- Odbor je menil, da so razpoložljivi podatki povzročili resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravil Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy ter referenčnega zdravila v EU zaradi pomislekov glede zanesljivosti podatkov, ki so bili izpostavljeni v ugotovitvah inšpekcijskega pregleda ustanove Cetero Research.
- Odbor je menil, da odgovori imetnika dovoljenja za promet z zdravilom niso zadostni, da bi odpravili resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravil Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy ter referenčnega zdravila v EU. Menil je tudi, da zaradi resnih dvomov glede dokazov o biološki enakovrednosti ni mogoče potrditi razmerja med tveganji in koristmi zdravil Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy,

je odbor CHMP priporočil začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom Fenofibrato Pensa in Fenofibrato Ranbaxy v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES, ker

- a. razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno ter
- b. podatkov, ki naj bi podprli vlogo v skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES, ni mogoče upoštevati kot pravilne.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so določeni v Prilogi III mnenja odbora CHMP.