

PRÍLOHA

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU
AGENTÚROU PRE LIEKY**

VEDECKÉ ZÁVERY

Liek Zeftera obsahuje ceftobiprol medokaril, prekursor účinného polovičného podielu ceftobiprolu vyvinutého v dôsledku obmedzení týkajúcich sa rozpustnosti. Ceftobiprol medokaril sa po vnútrožilovom podaní mení na ceftobiprol. Ide o β -laktámový antibakteriálny liek, ktorý *in vitro* účinkuje proti širokému spektru grampozitívnych baktérií vrátane druhu *Stafylokokus* rezistentného voči meticilínu (MRSS), mikroorganizmu *S. aureus* rezistentného voči vankomycínu (VRSA), mikroorganizmu *Enterococcus faecalis* citlivého na ampicilín a mikroorganizmu *S. pneumoniae* rezistentného voči penicilínu a ceftriaxónu (PRSP). Ceftobiprol má slabý účinok proti mikroorganizmom *Enterococcus faecium* a *Proteus vulgaris* a obmedzený prospešný účinok proti anaeróbnym baktériam vytvárajúcim β -laktamázu vrátane druhu *Bakteroides*.

Liek Zeftera bol vyvinutý ako vnútrožilová infúzia na liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív vrátane infekcií diabetickej nohy bez súčasnej osteomyelitídy v prípade dospelých pacientov.

Výbor CHMP po vyhodnotení predložených údajov považuje kvalitu a neklinické údaje za prijateľné. Pokiaľ ide o klinické údaje, výbor CHMP usudzuje, že dôkaz spoľahlivosti predložených klinických údajov z dvoch kľúčových štúdií BAP00154 a BAP00414 nie je dostatočný na vyvodenie pozitívneho pomeru prínosu a rizika v dôsledku nedostatkov správnej klinickej praxe zistených na rôznych miestach klinických štúdií.

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU ZEFTERA

Kvalita

Kvalita ceftobiprolu bola adekvátne stanovená. Celkovo bola predložená uspokojivá chemická a farmaceutická dokumentácia pre povolenie na uvedenie lieku na trh. Nezistili sa závažné odchýlky od požiadaviek EÚ a ICH.

Neklinická farmakológia a toxikológia

Primárnym cieľom β -laktámových antibiotík vrátane cefalosporínov, napríklad ceftobiprolu, sú proteíny viažuce penicilín (PBP), bakteriálne enzýmy spojené s membránou, ktoré sa podieľajú na posledných krokoch biosyntézy peptidoglykanov (bunková stena). Ceftobiprol preukázal dobrú afinitu k proteínom viažucim penicilín mikroorganizmu *Staphylococcus aureus*, tiež k proteínu PBP2a kmeňov rezistentných voči meticilínu, a k proteínom viažucim penicilín mikroorganizmu *Streptococcus pneumoniae*. Ceftobiprol preukázal celkovo dobrú afinitu k proteínom PBP 1, 2, 3 a 4 gramnegatívnych baktérií *E. coli* a *P. aeruginosa*.

Ceftobiprol dobre účinkoval *in vitro* proti grampozitívnym baktériam. V prípade mikroorganizmu *Staphylococcus aureus* boli hodnoty $MIC_{90} \leq 4 \mu\text{g/ml}$, tiež aj v prípade izolátov rezistentných voči meticilínu/oxacilínu. Ceftobiprol účinkoval *in vitro* aj proti ďalším stafylokokom, v prípade ktorých bola hodnota MIC_{90} zvyčajne $\leq 4 \mu\text{g/ml}$. V prípade streptokokov bola hodnota MIC_{90} zvyčajne $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Pokiaľ ide o gramnegatívne baktérie, ceftobiprol preukázal *in vitro* dobrý účinok proti izolátom negatívnym na ESBL alebo citlivým na ceftazidím (MIC_{90} zvyčajne $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$), ale nie proti izolátom pozitívnym na ESBL alebo necitlivým na ceftazidím ($MIC_{90} > 256 \mu\text{g/ml}$).

Ceftobiprol bol účinný proti mikroorganizmom MSSA, MRSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* (pen-S a pen-R), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* a *P. aeruginosa* v prípade infekčného modelu myšej septikémie. Ceftobiprol bol účinný proti mikroorganizmom *S. pneumoniae* (pen-S a pen-R), *H. influenzae* negatívnemu na β -laktamázu, *E. cloacae* negatívnemu na ESBL a *K. pneumoniae* negatívnemu na ESBL v prípade infekčných modelov dýchacieho traktu myší. Ceftobiprol bol účinný proti mikroorganizmu *P. aeruginosa* v prípade infekčného modelu myšieho neutropenického stehna. Ceftobiprol bol účinný aj proti mikroorganizmu MRSA v prípade infekčných modelov endokarditídy potkanov a králikov, infekčného modelu kráľičej osteomyelitídy a proti mikroorganizmom MRSA a MSSA v prípade myších modelov kože a mäkkých tkanív.

Dokázala sa úplná likvidácia mikroorganizmu *S. pneumoniae* pen-R v prípade infekčného modelu myšieho dýchacieho traktu a mikroorganizmu MRSA v prípade infekčných modelov endokarditídy potkanov a králikov, myšieho modelu kože a mäkkých tkanív a infekčného modelu králičej osteomyelitídy.

V prípade mikroorganizmu *Staphylococcus aureus* ceftobiprol zatiaľ prejavuje nízky potenciál selekcie rezistentného mutantu. Pokiaľ ide o gramnegatívne baktérie, ceftobiprol nebol stabilný voči ESBL, karbapenemáze KPC-2, β -laktamáze IMP-1 a VIM-2 triedy B a β -laktamáze OXA-10 triedy D. Ceftobiprol bol stabilný voči niekoľkým β -laktámázam non-ESBL triedy A a voči karbapenemáze SME-3. Zdá sa, že ceftobiprol je dosť stabilný voči β -laktámázam AmpC, hoci v prípade mikroorganizmu *P. aeruginosa* vytvárajúceho AmpC sa pozorovali skôr vysoké hodnoty MIC.

Frekvencie postupnej rezistencie a indukcia AmpC sa skúmali v prípade mikroorganizmov *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* a *Pseudomonas aeruginosa*. Postupná rezistencia sa pozorovala vo frekvenciách 10^{-9} – 10^{-6} a profil rezistencie bol porovnateľný s profilom rezistencie cefepímu a ceftazidímu. V prípade rezistentných mutantov z mikroorganizmov *C. freundii* a *E. cloacae* sa pozorovali zvýšené hladiny AmpC β -laktamázy. V prípade rezistentných mutantov z mikroorganizmu *P. aeruginosa* sa pozorovala regulácia výtokových pump mexXY smerom nahor.

V neklinických štúdiách sa zistila renálna toxicita, záchvaty a udalosti spojené s miestom podania infúzie. V štúdiách skúmajúcich prenatálny a postnatálny vývin potkanov sa pri dávkach toxických pre matku pozorovala znížená veľkosť vrhu a prežitie do štyroch dní po vrhu.

Účinnosť

Ceftobiprol mal podľa analýzy primárnej účinnosti priaznivý účinok v odporúčaných dávkach, pokiaľ ide o miery celkového uzdravenia v klinicky hodnotiteľných súboroch analýz. Miery klinického uzdravenia v súbore koprímárnych analýz liečenej populácie sa zhodovali s mierami klinicky hodnotiteľného súboru analýz. Obidve štúdie BAP00154 a BAP00414 zahŕňali jedincov s grampozitívnymi infekciami. Výsledky obidvoch štúdií sa zhodovali v klinicky hodnotiteľných súboroch a v súboroch analýz liečenej populácie v prípade pacientov so závažnými grampozitívnymi patogénmi MSSA a MRSA prítomnými vo východiskovom bode. V štúdii BAP00414 boli miery klinického uzdravenia pacientov s infekciami diabetickej nohy v skupine užívajúcej ceftobiprol 86,2 % a v skupine s vankomycínom plus ceftazidím 81,8 % v klinicky hodnotiteľnom súbore analýz a 77,4 % a 71,9 % v uvedenom poradí v súbore analýz liečenej populácie. Počet pacientov s klinickým relapsom pri kontrole LFU bol nízky (<2,5 %) pre obidve liečebné skupiny v každej štúdii a pre spoločné štúdium. Relaps sa nespájal s prítomnosťou rezistentných infekcií vo východiskovom bode ani so vznikom rezistentných infekcií. Žiadateľ uznal, že spoločné analýzy sú len predbežné. Spájanie jednotlivých štúdií pre analýzu účinnosti sa vykonáva pre stanovenie zhody účinkov liečby a trendov v jednotlivých podskupinách.

Pokiaľ ide o stanovenie podobnej účinnosti ceftobiprolu a porovnávacích režimov, výbor CHMP požiadal žiadateľa, aby predložil prehľady východiskových údajov pre klinické známky a príznaky v kľúčovej štúdii BAP00414 a samostatnú analýzu zahŕňajúcu pacientov s infekciou diabetickej nohy z tejto štúdie. Požadovala sa tiež samostatná analýza miery uzdravenia a zlepšenia pri kontrolách na účely testovania lieku a LFU. Ďalšie predložené analýzy v odpovedi na žiadosť výboru CHMP podporili zahrnutie predložených výsledkov obidvoch štúdií do hodnotenia podobnej účinnosti ceftobiprolu v porovnaní so zvolenými porovnávacími režimami v obidvoch štúdiách.

Ostalo však niekoľko výhrad:

- Žiadateľ v rámci odpovede na vznesené námietky trval na tom, že skúsenosti v prípade pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív v dôsledku grampozitívnych patogénov iných, ako sú stafylokoky, majú dostatočné základy v spoločnej analýze na podporu tohto záveru. Predložené údaje stále nie sú presvedčivé na vyvodenie tohto záveru. Miera klinického uzdravenia v prípadoch beta-hemolytických streptokokov, hlavného

- Skúsenosti v prípade pacientov s komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív v dôsledku gramnegatívnych patogénov iných ako *E. coli* boli podobne založené na údajoch zo štúdie BAP00414 a na spoločnej analýze zahŕňajúcej aj údaje (mITT) zo štúdie BAP00154. Predložené údaje stále nie sú presvedčivé na vyvodenie tohto záveru. Údaje o gramnegatívnych patogénoch podľa infekčného typu zo štúdie BAP00414 pre mITT jasne dokazujú veľmi nízke počty patogénov iných ako *E. coli* a nevyváženú distribúciu v týchto dvoch liečebných skupinách a typoch infekcie (čiastočne v dôsledku randomizácie v pomere 2:1). Numericky nižšie miery klinického uzdravenia v skupine užívajúcej ceftobiprol sa pozorovali aj v prípade najčastejšie izolovaných mikroorganizmov z čeľade Enterobacteriaceae iných ako *E. coli* v mikrobiologicky hodnotiteľnom súbore analýz v štúdiu BAP00414. Počet pacientov infikovaných mikroorganizmami z čeľade Enterobacteriaceae s hodnotou MIC ceftobiprolu 0,25 – 16 mg/l je celkovo stále veľmi nízky pre rozhodnutie o celkovom kritickom bode pre Enterobacteriaceae. Na vyvodenie presvedčivých záverov o porovnateľnej klinickej účinnosti so skúmaným porovnávacím režimom je potrebných viac skúseností s gramnegatívnymi infekciami spôsobenými inými mikroorganizmami ako *E. coli*.
- Na vyvodenie presvedčivých záverov o porovnateľnej klinickej účinnosti so skúmaným porovnávacím režimom je potrebných viac skúseností s gramnegatívnymi infekciami spôsobenými inými mikroorganizmami ako *E. coli*. Len mikroorganizmus *E. coli* bol označený ako druh, pre ktorý sa v klinických štúdiách preukázala klinická účinnosť.
- Z klinických štúdií boli vylúčené niektoré relevantné skupiny pacientov: pacienti s infekciou spojenou s cudzím telesom (napr. katéter atď.), s endokarditídou, osteomyelitídou, septickou artritídou, nekrotizujúcou fascitídou, so superinfekčným ekzémom alebo s neopláziou, s kritickou ischémiou končatín, pacienti s narušenou funkciou imunitného systému. V iných prípadoch sú len obmedzené skúsenosti (napr. bakteremickí pacienti, rozsiahle infikované rany po popálení). Pokiaľ ide o diskusiu v rámci výboru CHMP, obmedzené skúsenosti v skúškach fázy III s pacientmi trpiacimi infekciami diabetickej nohy neposkytli odôvodnenie pre samostatnú zmienku v navrhutej indikácii.
- Možnosť vzniku rezistencie po klinickom použití ceftobiprolu sa nedá poprieť. Veľmi nízka frekvencia zaznamenaná v súčasnej klinickej databáze by sa mala interpretovať opatrne s ohľadom na podmienky kontrolovaných štúdií a dosť obmedzenú databázu.

Po oznámení o nedostatkoch správnej laboratórnej praxe výbor CHMP vyjadril pochybnosti o celkovej integrite údajov zo štúdií BAP00154 a BAP00414. Žiadateľ predložil na požiadanie analýzu citlivosti, v ktorých bolo vylúčených 11 miest so spornou spoľahlivosťou (S11). Žiadateľ predložil ďalšie

analýzy citlivosti pre miesta, ktoré skontroloval úrad FDA a nevylúčil ich (7 z 10 miest) a Európska agentúra pre lieky (2 zo 4 miest) (SG9).

Hoci sa zdá, že predložené analýzy citlivosti sú v súlade so záverom o podobnej účinnosti, treba ich výsledky interpretovať opatrne. Nízky počet pacientov zahrnutých do tejto analýzy skutočne naruša presvedčivosť tohto záveru, najmä v príslušných podskupinách (podľa patogénu alebo špecifickej diagnózy komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív) s obmedzenými údajmi v celkových klinicky hodnotiteľných skupinách pacientov v oboch liečebných ramenách týchto kľúčových štúdií. Zdá sa však, že výsledky pre hlavné diagnózy, ako je rana, abscesy a diabetická noha, sú v súlade s pôvodným záverom, hoci interval spoľahlivosti sa v štúdiu BAP00414 rozšíril; to isté platí pre hlavný patogén *S. aureus* (MRSA a MSSA). Pre *E. coli* sú počty príliš obmedzené na vyvodenie jasných záverov o účinnosti, ale nie sú nepriaznivé pre ceftobiprol ani pre porovnávací režim.

Ďalšia analýza citlivosti zahŕňajúca 42 miest (SG42 vrátane uvedených 9 miest), ktoré skontroloval buď inšpektor úradu FDA, alebo agentúry EÚ, alebo ktoré skontroloval nezávislý kontrolór pre zabezpečenie kvality a ktoré neboli označené ako neoveriteľné alebo nespoľahlivé, zahŕňala 879 (54,5 %) z pôvodných 1 612 jedincov. Výsledky analýzy v tejto podskupine sa zhodovali s výsledkami analýzy úplného súboru údajov.

Z celkovej slabej kontroly údajov týchto štúdií, čo dokazujú rôzne zistenia týkajúce sa správnej laboratórnej praxe na viacerých kontrolovaných miestach, však vyplýva nedostatočná presnosť dostupného súboru údajov. Takáto slabá kontrola podporuje výsledok podobnej účinnosti, pretože potenciálne rozdiely vo výsledkoch sa môžu stať nezistiteľné. Je potrebné si uvedomiť, že v skúškach určených na dokázanie rozdielu medzi jednotlivými spôsobmi liečby je nevyhnutné použiť dobrý rozvrh skúšky a minimalizovať jej chyby, pretože pri veľkom množstve nedostatkov skúšky sa zvyšuje pravdepodobnosť, že sa nepreukáže rozdiel medzi jednotlivými spôsobmi liečby, ak nejaký rozdiel existuje.

Keďže každé kolo kontroly viedlo k vylúčeniu ďalších miest, celkové vedenie skúšky je sporné a už nie je možné usudzovať, že spôsob, akým boli skúšky vedené, nenarušil schopnosť skúšky odlišiť účinné spôsoby liečby od menej účinných alebo neúčinných spôsobov liečby.

Nárokovaný potenciálny prínos alebo lepšia účinnosť v porovnaní s inými dostupnými liekmi v prípade závažne chorých pacientov so závažnými komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív nie sú dostatočne odôvodnené v dôsledku neprítomnosti presvedčivých klinických údajov o týchto pacientoch.

Výbor CHMP preto nepovažoval ďalšie uskutočnené analýzy citlivosti a ďalšie podporné (čiastočne teoretické) úvahy za dostatočné na podporu dôkazu účinnosti tejto žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na trh.

Bezpečnosť

Databáza údajov o bezpečnosti pre skúmanú indikáciu bola dosť obmedzená, najmä ak sa uvažuje o údajoch pre dve odporúčané dávkovania osobitne. Len 543 pacientov použilo režim 500 mg trikrát denne (štúdia BAP00414). K najčastejším nežiaducim reakciám v dôsledku liečby v hlavných klinických skúškach patrila nevoľnosť, reakcie na mieste podania infúzie, vracanie, hnačka a dysgeúzia. Zdá sa, že posledné tri reakcie boli trochu ovplyvnené použitou hladinou dávky, ale pri súčasnej dávke odporúčanej pre uvedenie na trh (500 mg trikrát denne) boli zvyčajne mierne až stredne závažné.

Niektoré obavy ostali:

- Vzhľadom na dosť obmedzené skúsenosti so samostatnými dávkovacími režimami dvakrát a trikrát denne boli problémom nežiaduce udalosti spojené s miestom podania infúzie vrátane flebitídy a tromboflebitídy.

- Vznikli obavy, či sa veľmi vysoké koncentrácie ceftobiprolu spájajú so zvýšeným rizikom iatrogénnych konvulzívnych porúch v prípade skúmaných pacientov, akýchkoľvek závažne chorých a slabých pacientov alebo iných pacientov s konvulzívnymi poruchami, alebo pacientov, ktorí dostávajú súbežnú epileptogénnu liečbu.
- O hyponatrémii sa diskutovalo ako o dôležitom zistenom riziku v pláne riadenia rizík v EÚ.
- Žiadateľ vzhľadom na nevyriešenú neklinickú otázku a dosť obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou v súvislosti s renálnou toxicitou navrhol príslušné opatrenia na minimalizáciu rizika pre pacientov, ktorí majú vyššie riziko kryštálovej nefropatie (napr. pacienti s metabolickými poruchami, ako je napríklad systémová metabolická acidóza alebo alkalóza, alebo renálna tubulárna acidóza, ktoré podporujú zmeny pH moču v prospech vyzrážania kryštálov).
- Ako nežiaduca reakcia spojená s liekom sa uvádza kolitída v dôsledku *C. difficile*. Vzhľadom na to, že ceftobiprol sa vylučuje takmer úplne obličkami v nezmenenej forme a vzhľadom na dosť obmedzené skúsenosti s ceftobiprolom je vznik a výskyt tohto typu kolitídy problematický. Kolitída v dôsledku *C. difficile* by sa mala sledovať v rámci bežného sledovania v období po uvedení lieku na trh.

Nedodržanie požiadaviek správnej laboratórnej praxe zistené pri uskutočňovaní dvoch kľúčových klinických štúdií neumožňuje vyvodiť záver, že v súčasnosti dostupná databáza údajov o bezpečnosti ceftobiprolu je úplná a pravdivo odzrkadľuje všetky potenciálne nežiaduce udalosti v dôsledku liečby touto zlúčeninou. Pre chýbajúce dôležité informácie o bezpečnosti lieku je pôvodne stanovený pozitívny profil bezpečnosti neplatný a neumožňuje, aby výbor CHMP určil všetky potenciálne riziká spojené s použitím tohto lieku.

Kontroly správnej laboratórnej praxe

Výbor CHMP na základe zistení požadovaných kontrol správnej laboratórnej praxe v EÚ dospel k záveru, že dve kľúčové štúdie BAP00154 a BAP00414 sa nevedli v súlade s požiadavkami správnej laboratórnej praxe. Tieto zistenia sú potvrdené aj zisteniami kontrol správnej laboratórnej praxe, ku ktorým predtým dospel Úrad pre potraviny a lieky v Spojených štátoch amerických. Výrok uvedený v klinickom prehľade a v správe o klinickej štúdii týkajúcej sa dodržania požiadaviek správnej laboratórnej praxe sa už nemôže považovať za platný.

Kontroly správnej laboratórnej praxe uskutočnené v mene sponzora preukázali početné zistenia, ale kontrolóri stále akceptujú údaje, ktoré inšpektori EÚ nepovažujú za prijateľné. Každé kolo kontroly alebo inšpekcie viedlo k vylúčeniu ďalších miest. Charakter týchto zistení je taký, že vedenie štúdie a jej výsledky nie sú spoľahlivé, aby podporili nárokovánú podobnú účinnosť ceftobiprolu. Slabá kontrola údajov tiež dostatočne neubezpečila výbor CHMP, že profil bezpečnosti ceftobiprolu je dostatočne charakterizovaný.

Odôvodnenie preskúmania

Keďže žiadateľ uznal vznesené výhrady týkajúce sa vedenia dvoch štúdií fázy III predložených v žiadosti o povolenie na uvedenie lieku na trh a pochopil, že táto výhrada vniesla neistotu do celkového dôkazu, ktorý je zameraný na stanovenie účinnosti a bezpečnosti ceftobiprolu, žiadateľ požiadal o preskúmanie žiadosti pre ceftobiprol s ohľadom na dva závažné faktory:

- 1) Ceftobiprol je unikátny antibakteriálny liek, ktorý môže ponúknuť značné výhody v porovnaní s terapiami, ktoré sú v súčasnosti dostupné.
- 2) Žiadateľ podrobnejšie zhodnotil vplyv zistených odchýlok od správnej laboratórnej praxe na vedenie štúdie a to, či sú tieto odchýlky takého charakteru, že schopnosť štúdie rozlíšiť medzi účinnou a neúčinnou liečbou (citlivosť testu) sa stráca. Dôraz sa kládol na:

- a. mikrobiologickú reakciu, ktorá sa môže považovať za objektívnejší parameter,
- b. podrobnú analýzu faktorov, ktoré sú uvedené v CHMP/ICH/364/96 (ICH E-10) ako, dôležitých faktorov pre náležité vedenie štúdie v štúdiách skúmajúcich podobnú účinnosť, ktoré sa majú „úplne vyhodnotiť po uskutočnení štúdie skúmajúcej podobnú účinnosť zahŕňajúcej účinnú kontrolu.“

Žiadateľ okrem tejto analýzy požiadal o posúdenie výsledkov dvoch konzervatívnych analýz, ktoré podľa jeho názoru jasne dokazujú presvedčivosť celkových výsledkov štúdie.

Výbor CHMP usúdil, že:

- vzhľadom na široké antimikrobiálne spektrum, baktericídny účinok a profil bezpečnosti ceftobiprolu by tento liek mal byť mimoriadne cenný pre liečbu závažne chorých pacientov so závažnými komplikovanými infekciami kože a mäkkých tkanív; počty v každej podskupine so zisteným vyšším rizikom sú však nízke a tieto analýzy sa nepovažujú za dostatočne presvedčivé na špecifikovanie akejkoľvek konkrétnej podskupiny pacientov v časti 4.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku, pre ktorú by bola mimoriadne prospešná liečba ceftobiprolom,
- žiadateľov inventár historických údajov o citlivosti testov v štúdiách skúmajúcich iné lieky v tejto indikácii nie je priamo relevantný pre otázku porušenia správnej laboratórnej praxe v skúmaných štúdiách; týchto 7 faktorov, o ktorých žiadateľ diskutoval na základe CHMP/ICH/364/96, je zaujímavých, ale nevylučujú predpojatosť v dôsledku otázok týkajúcich sa vedenia štúdie alebo možno nesprávneho vedenia záznamov/podávania hlásení zo štúdie,
- z analýz citlivosti a mikrobiologických výsledkov nie sú zjavné žiadne nové zistenia; zdá sa, že analýzy vrátane klinickej bezpečnosti sú zhodné; podobná účinnosť sa dosiahla v primárnom parametri účinnosti v oboch podskupinách (S11 a SG42).

Výbor CHMP znova zopakoval, že hlavným nevyriešeným problémom ostáva otázka, ktorým údajom (vrátane údajov o bezpečnosti) možno veriť, pretože niekoľko inšpekcií/kontrol viedlo k rôznym výsledkom, so stále vyšším počtom nespoľahlivých miest. Celkový obraz týchto štúdií je taký, že zhoda na rôznych miestach, kde sa uskutočňovali štúdie, bola premenlivá a manažment štúdie nebol optimálny.

Výbor CHMP preto nemôže stanoviť pozitívny pomer prínosu a rizika ceftobiprolu.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

Keďže

- kľúčové klinické štúdie BAP00154 a BAP00414 sa nevedli v súlade s požiadavkami správnej laboratórnej praxe, ako sa požaduje v prílohe I k smernici 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, a charakter týchto zistení je taký, že pri zvažovaní odporúčania o vydaní povolenia na uvedenie lieku na trh sa nemožno spoliehať na spôsob vedenia týchto štúdií ani na ich výsledky,
- žiadateľ dostatočne neodôvodnil terapeutickú účinnosť a klinickú bezpečnosť podľa článku 12 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004 a článku 26 ods. 1 písm. b) smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.

Výbor CHMP väčšinou hlasov v súlade s článkom 9 ods. 1 písm. a) nariadenia (ES) č. 726/2004 odporučil zamietnuť vydanie povolenia na uvedenie lieku Zeftera na trh.