

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av
godkännandena för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy (se bilaga I)

USA:s Food and Drug Administration informerade Europeiska läkemedelsmyndigheten om att det efter en inspektion av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har väckts farhågor om hur bioanalytiska studier utfördes under perioden april 2005–juni 2010. Vid inspektionen fastställdes betydande fall av oriktigheter och överträdelser av de federala författningarna, däribland förfalskning av dokument och manipulation av prov. Inga andra Cetero Research-anläggningar berördes. Inom EU ansågs detta potentiellt kunna påverka godkännandena för försäljning för ett antal läkemedel. EMA, CMD(h) och CHMP inledde ett förfarande för att identifiera och bedöma alla läkemedelsunderlag för studier som utförts vid ovan nämnda anläggning under den fastställda tidsperioden. Den 1 augusti 2012 inledde Storbritannien ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för de identifierade nationellt godkända produkterna. CHMP ombads bedöma huruvida bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har påverkat de berörda läkemedlens nytta-riskförhållande samt att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av godkända läkemedel för vilka studier har utförts eller prov analyserats av Cetero Research, under den fastställda tidsperioden, bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy innehåller fenofibrat, ett läkemedel i fibratklassen. Det används för att sänka kolesterolhalterna hos patienter som riskerar att utveckla kardiovaskulär sjukdom. Det används ensamt eller tillsammans med statiner vid behandling av hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi. Den enda pivotala bioekvivalensstudien 10540314 med 160 mg tabletter utfördes av Cetero Research-anläggningarna i Houston under 2005. Både Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy finns som tabletter på 160 mg.

Som svar på CHMP:s frågelista menade innehavaren av godkännande för försäljning att inga prov fanns tillgängliga för en ny analys. Innehavaren av godkännande för försäljning uppgav att man avsåg upprepa studien, och att en studierapport förväntas vara tillgänglig den 15 november 2012.

CHMP noterade att det saknades prov från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien 10540314 och att uppgifterna därför inte kan analyseras på nytt.

Sammanfattningsvis fann CHMP att den pivotala bioekvivalensstudien tillbakavisas av de potentiella bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna. Till följd av de allvarliga tvivlen över tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien 10540314, som lämnats in till stöd för godkännandena för försäljning, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy med referensprodukten, var det inte möjligt för CHMP att fastställa bioekvivalensen av Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy. CHMP ansåg att de tidigare slutsatserna om bioekvivalensen behöver bekräftas genom att bioekvivalensstudien upprepas.

Omprövningsförfarandet

Efter att CHMP antagit sitt yttrande vid mötet i september 2012 mottog CHMP en begäran om omprövning från innehavaren av godkännande för försäljning. Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram skäl för sin begäran om omprövning, som bestod av en ny bioekvivalensstudie (studie 2016_FENOF_11). Denna studie hade utförts för att ersätta den pivotala bioekvivalensstudie (studie 10540314) som hade gett upphov till allvarliga tvivel om huruvida uppgifterna var tillförlitliga och korrekta.

CHMP bedömde skälen för begäran om omprövning och konstaterade att resultaten från den nya bioekvivalensstudien hade kommit in efter det att CHMP hade antagit sitt yttrande och därför inte varit tillgängliga under den första bedömningen. Enligt artikel 62.1 i förordning (EG) nr 726/2004 kan sådana nya uppgifter inte beaktas för en omprövning. CHMP bekräftade därför sina tidigare slutsatser.

Övergripande slutsats och nytta-riskförhållande

Efter att ha bedömt de tillgängliga uppgifterna har CHMP fortfarande allvarliga tvivel till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) när det gäller tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien som lämnats in till stöd för godkännandena för försäljning. Av denna anledning och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy med EU:s referensprodukt kan inte nytta-riskförhållandet för Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy betraktas som gynnsamt.

CHMP rekommenderade därför att godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs till dess att tillräckliga bioekvivalensdata finns tillgängliga.

Skäl till att godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy.
- Kommittén fann att de tillgängliga uppgifterna gav upphov till allvarliga tvivel om bevisen för bioekvivalens av Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy med EU:s referensprodukt, detta med tanke på de farhågor om uppgifternas tillförlitlighet som uppkommit till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna.
- Kommittén fann att svaren från innehavaren av godkännande för försäljning inte räcker för att tillbakavisa de allvarliga tvivlen om bevisen för bioekvivalens av Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy med EU:s referensprodukt.
- Kommittén anser att de allvarliga tvivlen om bevisen för bioekvivalens medför att nytta-riskförhållandet för Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy inte kan bekräftas.

Till följd av detta rekommenderade kommittén att godkännandena för försäljning för Fenofibrato Pensa och Fenofibrato Ranbaxy tillfälligt upphävs, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, eftersom

- a. nytta-riskförhållandet inte kan anses vara gynnsamt och
- b. de närmare uppgifterna till stöd för ansökan enligt artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte kan anses vara korrekta.

Villkoren för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning finns i bilaga III till CHMP:s yttrande.