

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die  
Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy (siehe Anhang I)**

Die US-Behörde zur Lebens- und Arzneimittelüberwachung (FDA) informierte die Europäische Arzneimittel-Agentur, dass nach einer Inspektion Bedenken gegen die Durchführung von bioanalytischen Studien erhoben wurden, die von April 2005 bis Juni 2010 in den Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) vorgenommen worden waren. Bei der Inspektion wurden Fälle von schwerem Fehlverhalten sowie von Verstößen gegen Bundesgesetze aufgedeckt, einschließlich der Fälschung von Dokumenten und der Manipulation von Proben. Andere Standorte von Cetero Research waren nicht betroffen.

In der Europäischen Union bestand die Ansicht, dass dies möglicherweise die Genehmigungen für das Inverkehrbringen einer Reihe von Arzneimitteln beeinflussen könnte. Die EMA, die CMD(h) und der CHMP leiteten ein Verfahren zur Ermittlung und Bewertung aller Arzneimittel-Dossiers ein, die Studien beinhalten, welche in der oben erwähnten Einrichtung während des ermittelten Zeitraums durchgeführt worden waren. Am 1. August 2012 leitete das Vereinigte Königreich für die ermittelten national zugelassenen Arzneimittel ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Der CHMP wurde ersucht zu prüfen, ob die Mängel bei der Durchführung bioanalytischer Studien durch die Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel haben, sowie ein Gutachten zu der Frage zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von zugelassenen Arzneimitteln, für die während des ermittelten Zeitraums von Cetero Research Studien durchgeführt oder Proben analysiert wurden, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy enthalten Fenofibrat, ein Arzneistoff aus der Gruppe der Fibrate. Es wird zur Senkung der Cholesterinspiegel bei Patienten angewendet, für die ein Risiko der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung besteht. Es wird allein oder in Verbindung mit Statinen bei der Behandlung von Hypercholesterolämie und Hypertriglyzeridämie angewendet. Die einzelne zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie 10540314, in der die 160 mg Tabletten verwendet wurden, wurde 2005 in den Einrichtungen von Cetero Research in Houston durchgeführt. Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy sind als 160 mg-Tabletten erhältlich.

In seiner Antwort auf die Liste von Fragen des CHMP erklärten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, dass für die Durchführung einer erneuten Analyse keine Proben verfügbar wären. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen erklärten daher, dass sie beabsichtigten, die Studie zu wiederholen. Ein Studienbericht wird voraussichtlich bis zum 15. November 2012 verfügbar sein.

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie 10540314 keine Proben vorhanden sind und folglich auch keine Möglichkeit für eine erneute Analyse der Daten besteht.

Abschließend war der CHMP der Ansicht, dass die zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie aufgrund der potenziellen Mängel bei der Durchführung von bioanalytischen Studien in den Einrichtungen von Cetero Research ungültig ist. Angesichts der ernsthaften Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie 10540314, die zur Stützung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy mit ihrem Referenzarzneimittel konnte der CHMP keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy ziehen. Der CHMP war der Meinung, dass die früheren Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz durch eine Wiederholung der Bioäquivalenzstudie bestätigt werden müssen.

### **Überprüfung**

Nachdem der CHMP in seiner Sitzung im September 2012 sein Gutachten angenommen hatte, ging seitens des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Antrag auf Überprüfung ein.

Dieser begründete seinen Antrag mit einer neuen Bioäquivalenzstudie (Studie 2016\_FENOF\_11), die als Ersatz für die zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie (Studie 10540314) durchgeführt wurde, bei der ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten angemeldet worden waren.

Nach der Beurteilung der Begründung für die Überprüfung merkte der CHMP an, dass die Ergebnisse der neuen Bioäquivalenzstudie erst nach der Annahme seines Gutachtens zur Verfügung standen und ihm daher bei seiner ursprünglichen Beurteilung nicht vorgelegen hatten. Nach Artikel 62 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 können solche neuen Daten bei der Überprüfung nicht berücksichtigt werden. Vor diesem Hintergrund bestätigte der CHMP seine bisherigen Schlussfolgerungen.

### **Übergreifende Schlussfolgerung und Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Nach Prüfung der verfügbaren Daten hatte der CHMP infolge der Feststellungen bei der Inspektion der Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) weiterhin ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie, die zur Stützung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde. Daher und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy mit ihrem EU-Referenzarzneimittel kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy nicht als günstig erachtet werden.

Der CHMP empfahl daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bis angemessene Bioäquivalenzdaten zur Verfügung gestellt werden.

### **Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten angesichts der Bedenken, die durch die Feststellungen bei der Inspektion in den Einrichtungen von Cetero Research im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Daten erhoben wurden, Anlass für ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy mit dem EU-Referenzarzneimittel gaben.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht angemessen waren, um die ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy mit dem EU-Referenzarzneimittel auszuräumen.
- Der Ausschuss vertritt die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy in Anbetracht der ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz nicht bestätigt werden kann –

empfohl der Ausschuss daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Fenofibrato Pensa und Fenofibrato Ranbaxy gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG, da

- a. das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig erachtet werden kann und
- b. die Angaben, welche den Antrag gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG stützen, nicht als korrekt erachtet werden können.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang III des Gutachtens des CHMP angeführt.