

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy (vedere Allegato I)

La Food and Drug Administration (agenzia statunitense di controllo degli alimenti e dei farmaci) ha informato l'Agenzia europea per i medicinali che, in seguito ad un'ispezione, sono emersi timori sullo svolgimento degli studi bio-analitici condotti dalle strutture di Cetero Research di Houston (Texas, Stati Uniti) da aprile 2005 a giugno 2010. L'ispezione ha individuato esempi rilevanti di dolo e violazioni dei regolamenti federali, tra cui falsificazione di documenti e manipolazione di campioni. Altri siti di Cetero Research non erano interessati. Nell'Unione europea si è ritenuto che ciò avrebbe potuto compromettere le autorizzazioni all'immissione in commercio di un certo numero di medicinali. L'EMA, il CMD(h) e il CHMP hanno quindi avviato una procedura per individuare e valutare i dossier di tutti i medicinali che includono studi svolti presso la suddetta struttura durante il periodo identificato. Il 1° agosto 2012 il Regno Unito ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i prodotti individuati autorizzati a livello nazionale. Al CHMP è stato chiesto di valutare se le carenze nello svolgimento degli studi bio-analitici condotti nelle strutture di Cetero Research di Houston (Texas, Stati Uniti) hanno un impatto sul rapporto rischi/benefici dei prodotti medicinali interessati e di dare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali autorizzati, per i quali sono stati condotti studi o sono stati analizzati campioni da Cetero Research durante il periodo identificato.

Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy contengono fenofibrato, un farmaco della classe dei fibrati. Viene utilizzato per ridurre i livelli di colesterolo in pazienti a rischio di malattie cardiovascolari. Si usa da solo o in associazione con statine per il trattamento di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia. L'unico studio cardine di bioequivalenza 10540314 con l'utilizzo di compresse da 160 mg è stato condotto nelle strutture di Cetero Research di Houston nel 2005. Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy sono entrambi disponibili sotto forma di compresse da 160 mg.

In risposta all'elenco di domande del CHMP, i MAH (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio) hanno affermato che non erano disponibili campioni per svolgere una nuova analisi. Pertanto i MAH hanno dichiarato la propria intenzione di ripetere lo studio prevedendo di rendere disponibile la relazione dello stesso entro il 15 novembre 2012.

Il CHMP ha preso nota dell'assenza di campioni derivati dallo studio critico cardine di bioequivalenza 10540314 e del fatto che, pertanto, non c'è alcuna possibilità di analizzare di nuovo i dati.

In conclusione, il CHMP ha ritenuto che le potenziali carenze nello svolgimento degli studi bio-analitici da parte delle strutture di Cetero Research invalidino lo studio cardine di bioequivalenza. Pertanto, visti i seri dubbi riguardanti l'affidabilità e la correttezza dei dati derivati dallo studio critico cardine di bioequivalenza 10540314, presentati a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio, e in assenza di uno studio di bioequivalenza affidabile specificamente progettato per stabilire la bioequivalenza di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy con il loro prodotto di riferimento, il CHMP non è stato in grado di giungere a una conclusione sulla bioequivalenza di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy. Il CHMP è stato anche del parere che le conclusioni precedenti riguardanti la bioequivalenza debbano essere confermate ripetendo lo studio di bioequivalenza.

Procedura di riesame

A seguito dell'adozione del parere del CHMP nella sua riunione del settembre 2012, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inviato una richiesta di riesame. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i motivi della richiesta di riesame sotto forma di un nuovo studio sulla bioequivalenza (studio 2016 FENOF 11), effettuato per

sostituire lo studio cardine sulla bioequivalenza (studio 1054314), per il quale erano stati sollevati numerosi dubbi relativamente all'affidabilità e alla correttezza dei dati ivi riportati.

Dopo la valutazione dei motivi addotti per il riesame, il CHMP ha notato che i risultati del nuovo studio sulla bioequivalenza sono stati resi noti dopo l'adozione del parere del CHMP stesso e non erano pertanto disponibili al CHMP durante la sua valutazione iniziale. Conformemente all'articolo 62, paragrafo 1 del regolamento (CE) n. 726/2004, siffatti nuovi dati non possono essere presi in considerazione nell'ambito del riesame. Alla luce di quanto suddetto, il CHMP ha pertanto confermato le sue precedenti conclusioni.

Conclusione generale e rapporto rischi/benefici

Dopo aver valutato i dati disponibili, il CHMP ha continuato ad avere seri dubbi a causa dei risultati dell'ispezione presso le strutture di Cetero Research di Houston (Texas, Stati Uniti) per quanto attiene l'affidabilità e la correttezza dei dati derivati dallo studio critico cardine di bioequivalenza presentato a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Pertanto, e in assenza di uno studio di bioequivalenza affidabile specificamente progettato per stabilire la bioequivalenza di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy con il suo prodotto UE di riferimento, il rapporto rischi/benefici di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy non può essere considerato favorevole.

Il CHMP ha quindi raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio fino a quando non si rendano disponibili dati di bioequivalenza adeguati.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Premesso che

- Il comitato ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy.
- Il comitato ha ritenuto che i dati disponibili sollevino seri dubbi per quanto riguarda l'evidenza della bioequivalenza di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy con il prodotto UE di riferimento tenendo presente i timori sull'affidabilità dei dati a causa dei risultati dell'ispezione alle strutture di Cetero Research.
- Il comitato ha ritenuto che le risposte del MAH non siano adeguate a confutare i seri dubbi relativi all'evidenza della bioequivalenza di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy con il prodotto UE di riferimento.
- Il comitato è del parere che, considerando i seri dubbi per quanto attiene l'evidenza della bioequivalenza, il rapporto rischi/benefici di Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy non può essere confermato.

Di conseguenza, il comitato ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE; poiché

- a. il rapporto rischi/benefici non può essere considerato favorevole e
- b. i particolari a supporto della richiesta come previsto nell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE non possono essere considerati corretti,

le condizioni per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono espone nell'Allegato III del parere del CHMP.