

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Fenofibrato Pensa e Fenofibrato Ranbaxy (ver Anexo I)

O organismo norte-americano FDA (*Food and Drug Administration*) informou a Agência Europeia de Medicamentos de que, na sequência de uma inspeção, surgiram preocupações acerca da realização dos estudos bioanalíticos efetuados pelas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA), durante o período que decorreu de abril de 2005 a junho de 2010. A inspeção identificou exemplos significativos de falhas e violações dos regulamentos federais, incluindo falsificação de documentos e manipulação de amostras. Outros centros da Cetero Research não foram afetados. Na União Europeia, considerou-se que esta situação poderia vir a ter um potencial impacto nas Autorizações de Introdução no Mercado de uma série de medicamentos. A EMA, o CMD(h) e o CHMP deram início a um processo com o objetivo de identificar e avaliar todos os dossiês de medicamentos que incluíam estudos realizados nas instalações supramencionadas durante o período de tempo identificado. Em 1 de agosto de 2012, o Reino Unido desencadeou um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos identificados autorizados a nível nacional. Foi solicitado ao CHMP que avaliasse se as deficiências na realização dos estudos bioanalíticos pelas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA) teriam impacto na relação risco-benefício dos medicamentos em questão e que emitisse um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos autorizados relativamente aos quais a Cetero Research, durante o período de tempo identificado, tinha realizado estudos ou analisado amostras, deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O Fenofibrato Pensa e o Fenofibrato Ranbaxy contêm fenofibrato, um fármaco da classe dos fibratos. Este é utilizado para reduzir os níveis de colesterol nos doentes com risco de doença cardiovascular. Pode ser administrado em monoterapia ou em associação com estatinas no tratamento da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. O único estudo de bioequivalência essencial 10540314 que utiliza os comprimidos de 160 mg foi realizado pelas instalações da Cetero Research em Houston, em 2005. O Fenofibrato Pensa e o Fenofibrato Ranbaxy estão ambos disponíveis sob a forma de comprimidos de 160 mg.

Em resposta à lista de perguntas apresentada pelo CHMP, os titulares da AIM declararam que não existiam disponíveis amostras para a execução de uma reanálise. Por conseguinte, os titulares da AIM declararam a sua intenção de repetir o estudo, estando prevista a disponibilização de um relatório de estudo a 15 de novembro de 2012.

O CHMP registou a ausência de amostras do estudo de bioequivalência essencial crítico 10540314 e que, por conseguinte, não existe qualquer possibilidade de reanálise dos dados.

Em conclusão, o CHMP considerou que as potenciais deficiências na realização dos estudos bioanalíticos pelas instalações da Cetero Research invalidam o estudo de bioequivalência essencial. Por conseguinte, tendo em conta as sérias dúvidas relacionadas com a fiabilidade e a correção dos dados decorrentes do estudo de bioequivalência essencial crítico 10540314, apresentado para suportar as Autorizações de Introdução no Mercado, e dada a ausência de um estudo de bioequivalência fiável concebido especificamente para estabelecer a bioequivalência do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy com o medicamento de referência, o CHMP não pôde confirmar a bioequivalência do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy. O CHMP considerou ser necessário repetir o estudo de bioequivalência para confirmar as conclusões anteriores relativas à bioequivalência.

### Procedimento de reexame

Na sequência da adoção do parecer do CHMP na sua reunião de setembro de 2012, foi recebido um pedido de reexame do titular da AIM. O titular da AIM apresentou os fundamentos do pedido de reexame, que consistiam na realização de um novo estudo de bioequivalência (estudo

2016\_FENOF\_11) para substituir o estudo de bioequivalência essencial (estudo 10540314) o qual suscitou sérias dúvidas relativamente à fiabilidade e à correção dos dados.

Na sequência da avaliação dos fundamentos do pedido de reexame, o CHMP salientou que os resultados do novo estudo de bioequivalência foram divulgados após o CHMP ter adotado o seu parecer, não tendo, por conseguinte, sido divulgados ao CHMP no decorrer da sua primeira avaliação. Nos termos do n.º 1 do artigo 62.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, estes novos dados não podem ser considerados no contexto do reexame. Nestas circunstâncias, o CHMP confirmou as suas conclusões anteriores.

### **Conclusão geral e relação risco-benefício**

Depois de avaliar os dados disponíveis, o CHMP manteve sérias dúvidas quanto aos achados da inspeção realizada nas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA), relativamente à fiabilidade e à correção dos dados decorrentes do estudo de bioequivalência essencial crítico, apresentado para suportar as Autorizações de Introdução no Mercado. Por conseguinte, e na ausência de um estudo de bioequivalência fiável concebido especificamente para estabelecer a bioequivalência do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy com o medicamento de referência da UE, a relação risco-benefício do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy não pode ser considerada favorável.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado até serem disponibilizados dados de bioequivalência adequados.

### **Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente ao Fenofibrato Pensa e ao Fenofibrato Ranbaxy.
- O Comité considerou que os dados disponíveis levantavam sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy com o medicamento de referência da UE tendo em conta as preocupações relacionadas com a fiabilidade dos dados, devido aos achados da inspeção às instalações da Cetero Research.
- O Comité considerou que as respostas fornecidas pelo titular da AIM não eram adequadas para refutar as sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy com o medicamento de referência da UE.
- O Comité considera que, tendo em conta as sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência, não é possível confirmar a relação risco-benefício do Fenofibrato Pensa e do Fenofibrato Ranbaxy.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Fenofibrato Pensa e o Fenofibrato Ranbaxy dado que:

- a. a relação risco-benefício não pode ser considerada favorável, e
- b. os dados que suportam o pedido, nos termos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não podem ser considerados corretos.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado estão indicadas no Anexo III do parecer do CHMP.