

## **Anexa II**

### **Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață**

## Concluzii științifice

### Rezumat general al evaluării științifice pentru Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy (vezi Anexa I)

Agentia pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) a informat Agentia Europeană pentru Medicamente că, în urma unei inspecții, au fost exprimate motive de îngrijorare cu privire la studiile bioanalitice efectuate de Cetero Research la sediul din Houston (Texas, SUA) în perioada aprilie 2005 - iunie 2010. În urma inspecției au fost identificate dovezi concrete privind conduita necorespunzătoare și încălcări ale regulamentelor federale, inclusiv falsificarea de documente și manipularea eșantioanelor. Nu au fost afectate alte sedii ale Cetero Research. La nivelul Uniunii Europene s-a considerat că acest fapt ar putea avea impact asupra autorizațiilor de punere pe piață pentru o serie de medicamente. EMA, CMD(h) și CHMP au inițiat un proces de identificare și evaluare a tuturor dosarelor medicamentelor care includ studii desfășurate la sediul menționat anterior în perioada de timp identificată. La 1 august 2012, Regatul Unit a înaintat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru produsele autorizate identificate la nivel național. S-a solicitat CHMP să evalueze dacă deficiențele în efectuarea studiilor bioanalitice realizate la sediul Cetero Research din Houston (Texas, SUA) au impact asupra raportului beneficiu/risc al medicamentelor respective și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele autorizate pentru care au fost efectuate studii sau au fost analizate eșantioane de către Cetero Research, în cursul perioadei identificate, ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy conțin fenofibrat, un medicament din clasa fibraților. Acest medicament este utilizat pentru a reduce nivelurile de colesterol la pacienții care prezintă risc de afecțiuni cardiovasculare. De asemenea, este utilizat în monoterapie sau în asociere cu statine pentru tratamentul hipercolesterolemiei și al hipertrigliceridemiei. Singurul studiu pivot de bioechivalență, studiul 10540314, care a folosit comprimate de 160 mg, a fost efectuat la sediul Cetero Research din Houston în 2005. Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy sunt disponibile sub formă de comprimate de 160 mg.

Ca răspuns la lista de întrebări a CHMP, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au declarat că nu au fost disponibile eșantioane pentru a reface analiza. Prin urmare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și-au declarat intenția de a repeta studiul, preconizându-se ca raportul studiului să fie disponibil până la 15 noiembrie 2012.

CHMP a remarcat lipsa eșantioanelor din studiul critic pivot de bioechivalență 10540314 și faptul că, prin urmare, nu există nicio posibilitate de reanalizare a datelor.

În concluzie, CHMP a considerat că deficiențele potențiale în efectuarea studiilor bioanalitice la sediul Cetero Research invalidează studiul pivot de bioechivalență. Prin urmare, date fiind îndoielile serioase cu privire la fiabilitatea și corectitudinea datelor rezultate din studiul critic pivot de bioechivalență 10540314, prezentat în sprijinul autorizației de punere pe piață și în absența unui studiu de bioechivalență fiabil conceput special pentru a stabili bioechivalența Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy cu produsul lor de referință, CHMP nu a putut formula o concluzie cu privire la bioechivalența Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy. CHMP a considerat că vor trebui confirmate concluziile anterioare privind bioechivalența prin repetarea studiului de bioechivalență.

### Procedura de reexaminare

După adoptarea avizului CHMP în cursul reuniunii sale din septembrie 2012, s-a primit o cerere de reexaminare din partea deținătorului autorizației de punere pe piață. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat motivele pentru reexaminare, care au constat dintr-un nou studiu de bioechivalență (studiul 2016\_FENOF\_11) desfășurat pentru a înlocui studiul pivot de bioechivalență (studiul 10540314) în cazul căruia au fost exprimate îndoieli serioase cu privire la fiabilitatea și corectitudinea datelor.

În urma evaluării motivelor pentru reexaminare, CHMP a remarcat că rezultatele noului studiu de bioechivalență au devenit disponibile după adoptarea avizului său și, deci, nu au fost disponibile în

cursul evaluării inițiale efectuate de acesta. În temeiul articolului 62 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, aceste noi date nu pot fi luate în considerare în contextul reexaminării. Prin urmare, având în vedere cele de mai sus, CHMP a confirmat concluziile sale anterioare.

### **Concluzie generală și raportul beneficiu-risc**

După evaluarea datelor disponibile, CHMP și-a menținut îndoielile serioase ca urmare a constatărilor inspecției la sediul Cetero Research din Houston (Texas, SUA) cu privire la fiabilitatea și corectitudinea datelor din studiul critic pivot de bioechivalență prezentat în sprijinul autorizațiilor de punere pe piață. Prin urmare, în lipsa unui studiu de bioechivalență conceput special pentru a stabili bioechivalența Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy cu produsul de referință al acestora din Uniunea Europeană, raportul beneficiu-risc pentru Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy nu poate fi considerat favorabil.

În consecință, CHMP a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață până la momentul în care vor fi disponibile date de bioechivalență adecvate.

### **Motive pentru suspendarea autorizațiilor de punere pe piață**

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy;
- comitetul a considerat că, având în vedere motivele de îngrijorare privind fiabilitatea datelor ca urmare a constatărilor inspecției la sediul Cetero Research, datele disponibile au dat naștere la îndoieli serioase cu privire la dovada bioechivalenței Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy cu produsul de referință din Uniunea Europeană;
- comitetul a considerat că răspunsurile deținătorului autorizației de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a combate îndoielile serioase cu privire la dovada bioechivalenței Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy cu produsul de referință din Uniunea Europeană;
- comitetul consideră că, având în vedere îndoielile serioase cu privire la dovada bioechivalenței, raportul beneficiu-risc pentru Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy nu poate fi confirmat.

În consecință, comitetul a recomandat, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy, întrucât

- a. raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat favorabil și
- b. datele prezentate în sprijinul cererii, astfel cum sunt prevăzute la articolul 10 din Directiva 2001/83/CE, nu pot fi considerate corecte.

Condițiile pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață sunt prevăzute în Anexa III din avizul CHMP.