

Annexe II

**Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de
mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Ranbaxy (voir annexe I)

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a informé l'Agence européenne des médicaments qu'à la suite d'une inspection, des préoccupations ont été soulevées à l'égard de la réalisation d'études de bioanalyse menées par le laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA) pendant la période allant d'avril 2005 à juin 2010. L'inspection a identifié des cas significatifs de fautes et de violations des règlements fédéraux, y compris la falsification de documents et la manipulation d'échantillons. Les autres sites de Cetero Research n'étaient pas concernés. Dans l'Union européenne, il a été estimé que cela pourrait potentiellement avoir une incidence sur les autorisations de mise sur le marché d'un certain nombre de médicaments. L'EMA, le CMD(h) et le CHMP ont entamé un processus d'identification et d'évaluation de tous les dossiers de médicament qui comprennent des études réalisées au laboratoire mentionné ci-dessus pendant la période identifiée. Le 1er août 2012, le Royaume-Uni a lancé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments concernés autorisés sur le plan national. Le CHMP a été invité à évaluer si les déficiences dans la réalisation des études de bioanalyse menées par le laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA) ont un impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés et à donner son avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments autorisés pour lesquels des études ont été effectuées ou des échantillons ont été analysés par Cetero Research, pendant la période identifiée, doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Ranbaxy contiennent du fénofibrate, un médicament de la classe des fibrates. Celui-ci est utilisé pour réduire les taux de cholestérol chez les patients présentant un risque de maladie cardiovasculaire. Il est utilisé seul ou en association avec des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie. La seule étude pivot de bioéquivalence 10540314 utilisant les comprimés de 160 mg a été réalisée par le laboratoire Cetero Research de Houston en 2005. Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Ranbaxy sont tous deux disponibles sous forme de comprimés de 160 mg.

En réponse à la liste de questions du CHMP, les titulaires des AMM ont indiqué qu'aucun échantillon n'était disponible pour effectuer une nouvelle analyse. Les titulaires des AMM ont donc indiqué leur intention de reproduire l'étude, le rapport d'étude devant être disponible d'ici le 15 novembre 2012.

Le CHMP a noté l'absence d'échantillon provenant de l'étude critique pivot de bioéquivalence 10540314 et qu'il n'est donc pas possible d'effectuer une nouvelle analyse des données.

En conclusion, le CHMP a considéré que les déficiences potentielles dans la réalisation des études de bioanalyse par le laboratoire Cetero Research invalident l'étude pivot de bioéquivalence. Par conséquent, étant donné les sérieux doutes quant à la fiabilité et l'exactitude des données issues de l'étude critique pivot de bioéquivalence 10540314, fournies à l'appui des autorisations de mise sur le marché, et en l'absence d'une étude fiable de bioéquivalence ayant spécifiquement pour objet d'établir la bioéquivalence entre Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Ranbaxy, et leur produit de référence de l'UE, le CHMP n'a pas été en mesure de conclure sur la bioéquivalence de Fenofibrato Pensa et de Fenofibrato Ranbaxy. Le CHMP a estimé que les conclusions précédentes concernant la bioéquivalence devront être confirmées en reproduisant l'étude de bioéquivalence.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP au cours de sa réunion du mois de septembre 2012, une demande de réexamen est parvenue du titulaire de l'AMM. Ce dernier présentait des motifs pour un réexamen qui consistaient en une nouvelle étude de bioéquivalence (study 2016_FENOF_11), réalisée afin de remplacer l'étude pivot de bioéquivalence (study 10540314), qui avait suscité de sérieux doutes concernant la fiabilité et l'exactitude des données.

Après avoir évalué les motifs de réexamen, le CHMP a remarqué que les résultats de la nouvelle étude de bioéquivalence n'étaient disponibles qu'après l'adoption de son avis et qu'ils n'étaient donc pas disponibles lors de l'évaluation initiale du CHMP. Conformément à l'article 62, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004, ces nouvelles données ne peuvent pas être prises en considération dans le cadre du réexamen. À la lumière de ce qui précède, le CHMP a par conséquent confirmé ses conclusions précédentes.

Conclusions générales et rapport bénéfice/risque

Après évaluation des données disponibles, le CHMP a émis de sérieux doutes, en raison des conclusions de l'inspection du laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA), quant à la fiabilité et l'exactitude des données issues de l'étude critique pivot de bioéquivalence fournies à l'appui des autorisations de mise sur le marché. En conséquence, et en l'absence d'une étude fiable de bioéquivalence ayant spécifiquement pour objet d'établir la bioéquivalence entre Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Rambaxy, et son produit de référence de l'UE, le rapport bénéfice/risque de Fenofibrato Pensa et de Fenofibrato Rambaxy ne peut être considéré favorable.

Le CHMP a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché jusqu'à ce que des données de bioéquivalence soient mises à disposition.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- Le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Rambaxy.
- Le comité a estimé que les données disponibles ont suscité de sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence entre Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Rambaxy, et le produit de référence de l'UE au vu des problèmes de fiabilité des données, en raison des conclusions de l'inspection du laboratoire Cetero Research.
- Le comité a considéré que les réponses du titulaire de l'AMM ne sont pas adéquates pour réfuter les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence entre Fenofibrato Pensa et Fenofibrato Rambaxy, et le produit de référence de l'UE.
- Le comité est d'avis qu'en considérant les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence, le rapport bénéfice/risque de Fenofibrato Pensa et de Fenofibrato Rambaxy ne peut être confirmé.

Le comité, en conséquence, a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de Fenofibrato Pensa et de Fenofibrato Rambaxy, en vertu de l'article 116 de la directive 2001/83/CE; étant donné

- a. que le rapport bénéfice/risque ne peut être considéré favorable et
- b. que les renseignements à l'appui de la demande prévus à l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérés comme corrects.

Les conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont définies dans l'annexe III de l'avis du CHMP.