

## **Întrebări și răspunsuri referitoare la evaluarea medicamentelor care au făcut obiectul unor studii desfășurate la baza de cercetare Cetero, Texas, S.U.A.**

Rezultatul a patru proceduri desfășurate conform articolului 20 din Regulamentul (CE) nr.726/2004 și a unei proceduri efectuate sub incidența articolului 31 din Directiva 2001/83/EC, actualizată<sup>1</sup>

La data de 20 septembrie 2012, Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a finalizat o evaluare a nouă medicamente autorizate centralizat și prin procedură națională<sup>2</sup>, ca urmare a unor îngrijorări apărute privind desfășurarea unor teste de laborator din cadrul anumitor studii depuse ca parte componentă a dosarului de cerere de autorizare. Toate studiile respective erau efectuate la baza de cercetare Cetero, din Houston, Texas, S.U.A.

Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP) a ajuns la concluzia că, în cazul a șapte medicamente (Cilazapril Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirin Teva și Ribavirin Teva Pharma B.V.) unele dintre studiile prezentate pentru susținerea autorizării nu prezentau credibilitate. În absența unor date de încredere, CHMP a formulat recomandarea de suspendare a respectivelor autorizații de punere pe piață, până la furnizarea de informații adecvate. În ceea ce privește medicamentele Temodal și Tygacil, constatările nu influențează raportul beneficiu/risc caracteristic acestor medicamente și, prin urmare, nu este necesară întreprinderea niciunei alte acțiuni.

La solicitarea companiilor care comercializează medicamentele Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy, CHMP și-a revizuit opinia inițială referitoare la aceste medicamente și și-a confirmat recomandările anterioare în data de 13 decembrie 2012.

---

<sup>1</sup> Numere de procedură: EMEA/H/C/001018/A-20/0008, EMEA/H/C/001064/A-20/0007, EMEA/H/C/000229/A-20/0060, EMEA/H/C/000644/A-20/0072, EMEA/H/A-31/001340.

<sup>2</sup> Evaluare declanșată de către Comisia Europeană, privitor la medicamentele autorizate centralizat și de către Agenția de reglementare în domeniul medicamentului din Marea Britanie, pentru medicamentele autorizate prin procedură națională

Recomandarea CHMP a fost transmisă Comisiei Europene, care va formula o decizie în ceea ce privește suspendarea autorizației de punere pe piață a medicamentelor în cauză.

### **Ce medicamente afectează analiza realizată de EMA?**

Analiza EMA cuprinde următoarele medicamente autorizate prin procedură centralizată, al căror dosar pentru autorizare de punere pe piață cuprindea studii desfășurate la baza de cercetare Cetero, din Houston, Texas, S.U.A.:

- Ribavirin Teva și Ribavirin Teva Pharma B.V., medicamente generice care conțin ca substanță activă ribavirina și care se utilizează în tratamentul hepatitei virale C;
- Temodal, medicament antineoplazic, care conține temozolomidă ca substanță activă și care se utilizează în tratamentul gliomului malign (tumoră cerebrală);
- Tygacil, un antibiotic care conține tigeciclină ca substanță activă și care se utilizează în tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi (țesut subcutanat), precum și al infecțiilor abdominale complicate.

Informații suplimentare despre aceste medicamente sunt disponibile pe web-site-ul EMA, la adresa: [www.ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://www.ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

În plus, EMA a analizat și următoarele medicamente autorizate prin procedură națională, ale căror cereri de autorizare pentru punere pe piață cuprindeau studii desfășurate la aceeași bază de cercetare Cetero:

- Cilazapril Teva, un medicament generic care conține cilazapril ca substanță activă și care se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale (valori crescute ale presiunii arteriale ale sângelui) și insuficienței cardiace (tulburări în funcționarea normală a inimii);
- Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy, medicamente generice care conțin fenofibrat ca substanță activă și care se utilizează în controlul nivelelor crescute de colesterol și alte lipide (grăsimi) din sânge;
- Leflunomide Actavis și Leflunomide Apotex, medicamente generice care conțin leflunomidă ca substanță activă și care se utilizează în tratamentul artritei reumatoide (o afecțiune a sistemului imunitar, care provoacă afectarea și inflamarea articulațiilor).

În luna iulie 2012, CHMP a ajuns la aceeași concluzie referitor și la alte trei medicamente autorizate centralizat: Conbriza, PecFent și Torisel<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Informații suplimentare sunt disponibile la adresa:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/07/WC500130159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/07/WC500130159.pdf)

## **De ce au fost evaluate aceste medicamente?**

Autoritatea competentă în domeniul medicamentului și alimentelor din SUA (US Food and Drug Administration = FDA) a înștiințat EMA cu privire la temerile sale apărute în urma inspecțiilor recente întreprinse la baza de cercetare Cetero, Texas, în ceea ce privește modul de realizare, în cadrul bazei respective de cercetări, a analizelor de laborator pentru anumite studii, așa-numite „studii bioanalitice”, efectuate în perioada aprilie 2005 - iunie 2010. Ca urmare, rezultatele studiilor în cauză nu puteau fi considerate de încredere.

În total, au fost identificate șapte medicamente autorizate centralizat și cinci medicamente autorizate prin procedură națională, ale căror cereri de autorizare pentru punere pe piață cuprindeau date din studii desfășurate la baza de cercetare Cetero.

În consecință, Comisia Europeană a solicitat CHMP să evalueze existența vreunui eventual impact al problemelor identificate asupra raportului beneficiu/risc al acestor medicamente autorizate centralizat și să formuleze o opinie asupra oportunității menținerii, modificării prin variație la termenii autorizației de punere pe piață, suspendării sau retragerii autorizațiilor acestor medicamente pe întreg teritoriul Uniunii Europene. În plus, autoritatea competentă în domeniul medicamentului din Marea Britanie (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency = MHRA) a solicitat CHMP efectuarea aceleiași evaluări și pentru medicamentele respective autorizate prin procedură națională.

## **Ce informații a evaluat CHMP?**

CHMP a evaluat studiile bioanalitice efectuate la baza de cercetare Cetero, Texas, care fuseseră depuse în cadrul cererii de obținere a autorizației de punere pe piață a medicamentelor în cauză. CHMP a avut în vedere importanța datelor provenite din aceste studii în contextul general al informațiilor depuse pentru autorizare. Totodată, CHMP a solicitat companiilor date suplimentare relevante, care nu au fost depuse în cadrul cererii inițiale de autorizare.

## **Care sunt concluziile CHMP?**

Medicamentele Cilazapril Teva, Fenofibrato Pensa, Fenofibrato Ranbaxy, Leflunomide Actavis, Leflunomide Apotex, Ribavirin Teva and Ribavirin Teva Pharma B.V.

Pentru aceste medicamente generice, studiile efectuate la baza de cercetare Cetero, Texas, au fost studii de bioechivalență, care urmăreau să demonstreze că nivelurile de concentrație ale substanțelor active determinate de medicamentele respective în organism sunt identice cu cele determinate de medicamentele de referință. În ciuda constatării CHMP referitoare la lipsa vreunei probleme apărute la medicamentele aflate în prezent pe piață, pentru medicamentele generice studiile de bioechivalență sunt obligatorii în dosarul de autorizare de punere pe piață. Întrucât rezultatele acestor studii nu puteau fi considerate de încredere, CHMP a concluzionat că autorizația de punere pe piață a acestor medicamente trebuie suspendată până la furnizarea de informații adecvate de către companii.

În timpul unei proceduri de reevaluare a medicamentelor Fenofibrato Pensa și Fenofibrato Ranbaxy, companiile deținătoare ale autorizațiilor de punere pe piață au depus date noi, acțiune nepermisă în contextul desfășurării unei proceduri de reevaluare. CHMP și-a confirmat recomandările anterioare referitoare la aceste medicamente.

### Medicamentul Temodal

CHMP a constatat că, printre studiile efectuate la această bază de cercetare, existau și două studii depuse pentru susținerea autorizării medicamentului Temodal, soluție perfuzabilă. CHMP a concluzionat că datele provenite din aceste studii erau confirmate de date provenite din studii desfășurate în altă parte, prin urmare neexistând niciun impact asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului Temodal și nefiind necesară întreprinderea niciunei alte acțiuni.

### Medicamentul Tygacil

CHMP a constatat că studiile efectuate la această bază de cercetare nu susțin nicio indicație sau recomandare de prescriere pentru medicamentul Tygacil. Unul dintre studii este un studiu de farmacocinetică la copii, ale cărui rezultate sunt incluse în informațiile despre medicament. Cu toate acestea, întrucât medicamentul Tygacil nu este autorizat pentru utilizare la populația pediatrică, nu s-a considerat necesară nicio acțiune specifică. În același timp însă, CHMP a solicitat companiei să actualizeze informațiile despre medicament cu datele revizuite.

În luna iulie 2012, CHMP finalizase deja o analiză similară asupra altor trei medicamente (Conbriza, PecFent and Torisel), concluzionând că raportul beneficiu-risc caracteristic acestora nu este influențat în niciun fel și recomandând menținerea autorizației de punere pe piață.

**Care sunt recomandările pentru pacienți și pentru medicii prescriptori?**

- Pacienții și medicii prescriptorii trebuie să aibă în vedere că nu există probleme de siguranță pentru nici unul dintre aceste medicamente aflate în prezent pe piață.
- Pacienții aflați în tratament cu oricare dintre aceste medicamente generice a căror autorizație a fost suspendată, trebuie să știe că există tratamente alternative.
- În cazul în care au întrebări, pacienții trebuie să se adreseze medicului sau farmacistului.

Comisia Europeană va emite în timp util o decizie asupra acestei opinii.