

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Entre el 29 de septiembre de 2015 y el 9 de octubre de 2015, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de EE. UU. realizó una inspección de las buenas prácticas clínicas (GCP) en la instalación bioanalítica Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 India.

En la inspección se constataron casos significativos de la mala conducta, incluida la sustitución y la manipulación de las muestras de los sujetos de los estudios. Los resultados comunicados durante esta inspección arrojaron serias dudas sobre la fiabilidad de los datos de los estudios de bioequivalencia (la parte clínica y la bioanalítica) generados en el centro. Por tanto, la FDA concluyó que los estudios clínicos y bioanalíticos llevados a cabo por Semler Research Private Limited en Bangalore (India) no son aceptables como consecuencia de las dudas suscitadas sobre la integridad de los datos¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) también examinó el mismo centro bioanalítico y el centro clínico de Semler situados en PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka (India), entre el 27 y 31 de enero de 2015, y realizó una inspección de seguimiento entre el 2 y el 5 de diciembre de 2015 para verificar la conformidad con las GLP y GCP. Las inspecciones revelaron desviaciones críticas e importantes que desembocaron en la publicación de una notificación de preocupación de la OMS². La OMS concluyó que los hallazgos indican la existencia de una desviación general o sistemática respecto a las normas de calidad comúnmente aceptadas, y que no puede atribuirse solamente a una o a dos personas que trabajaban al margen del sistema de gestión de la calidad. Por estos motivos, el equipo de preselección de la OMS (PQT) recomendó un cese inmediato de todas las presentaciones de expedientes relacionados total o parcialmente con Semler hasta que se haya verificado la adecuada resolución de los problemas subyacentes.

Los hallazgos de las inspecciones de la FDA y la OMS suscitan una seria preocupación sobre la idoneidad del sistema de gestión de calidad en estos centros y, por tanto, sobre la fiabilidad de los datos presentados en las solicitudes de autorización de comercialización presentadas en los Estados miembros de la Unión Europea (UE).

Dados los hallazgos descritos anteriormente y dada la necesidad de proteger la salud pública en la UE, Reino Unido, Alemania, España, Países Bajos y Dinamarca consideraron que, en el interés de la UE, se debe remitir el asunto al CHMP y solicitar que evalúe el impacto de los hallazgos mencionados anteriormente en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que han sido autorizados por los Estados miembros basándose en los ensayos correspondientes realizados en dichos centros y también de los referentes a las solicitudes de autorización de comercialización (MAA) pendientes.

En particular, se solicitó al CHMP que proporcionase su dictamen en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE sobre si debían mantenerse, variarse, suspenderse o revocarse las autorizaciones de comercialización de estos productos.

Resumen general de la evaluación científica

Los hallazgos de las inspecciones de la FDA y de la OMS suscitan seria preocupación en lo referente a la idoneidad del sistema de gestión de calidad establecido en los centros de Semler JP Nagar y Sakar Nagar. Los datos de todos los estudios de bioequivalencia realizados en Semler Research Private Limited en Bangalore (India) y presentados a las autoridades competentes para demostrar la bioequivalencia de medicamentos con su producto farmacéutico original no se consideran fiables. Por tanto, para dichos productos no se establece la bioequivalencia.

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

Para un medicamento con una autorización de comercialización o solicitud de autorización de comercialización conforme al artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/CE y sus enmiendas, la bioequivalencia es crucial para concluir que la eficacia y la seguridad son similares a la del producto de referencia.

Cuando no se establece la bioequivalencia, no puede extrapolarse la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia de la UE al medicamento genérico, ya que la biodisponibilidad del principio activo puede diferir entre los dos medicamentos. Si la biodisponibilidad del genérico es mayor que la del medicamento de referencia, ello podría dar lugar a una exposición intencionada del paciente al principio activo mayor que la prevista, lo que podría aumentar la incidencia o gravedad de los efectos adversos. Si la biodisponibilidad del genérico es menor que la del medicamento de referencia, ello podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo inferior a la prevista, lo que potencialmente podría llevar a una reducción de la eficacia, a un retraso, e incluso a la ausencia del efecto terapéutico.

Por tanto, para los productos autorizados o en busca de una autorización de comercialización basada en los datos generados en Semler, no se establece la bioequivalencia, y la relación riesgo/beneficio no puede considerarse positiva, ya que no puede excluirse la posibilidad de que existan problemas de seguridad/tolerabilidad.

En su propia investigación y análisis de los estudios afectados por la inspección de la FDA, y también en su investigación de anomalías o patrones similares en otros estudios, Semler no encontró ninguna prueba concluyente de dilución, sustitución o manipulación inadecuada de los datos. Se han propuesto, o ya se han implementado, varias acciones correctivas y preventivas (CAPA) para hacer frente a los hallazgos de las inspecciones de la FDA y la OMS.

Sin embargo, ninguna CAPA aplicada después de las inspecciones de la FDA y la OMS puede corregir de forma retrospectiva los fallos del sistema de calidad observados durante estas dos inspecciones. Por lo tanto, la bioequivalencia de los productos afectados por este procedimiento debe establecerse utilizando datos alternativos.

Para los productos para los que no haya datos alternativos disponibles para establecer la bioequivalencia con un medicamento de referencia de la UE, los principales argumentos propuestos por los TAC/solicitantes fueron los siguientes:

- Los nuevos análisis y las auditorías de los datos para estudios específicos no señalaron ninguna irregularidad. Dados los fallos del sistema de gestión de calidad establecidos en los centros, los resultados y los controles de la integridad de los datos de estudios individuales de los TAC no hacen que los estudios de bioequivalencia realizados en el Centro de Investigación Semler sean aceptables como fundamento para una autorización de comercialización.
- En algunos casos, los TAC señalaron que únicamente se habían realizado en Semler ciertas partes del estudio, y que las tareas restantes se realizaron en un centro diferente. Esto no cambia el hecho de que cualquier dato generado en Semler se considere no fiable y que, por tanto, no pueda utilizarse para demostrar bioequivalencia.
- Los datos de farmacovigilancia sobre productos específicos incluidos en este procedimiento no indicaron ningún problema que pudiera atribuirse a la no bioequivalencia, como eficacia reducida o peor seguridad y tolerancia. Sin embargo, las actividades de farmacovigilancia pueden carecer de capacidad para detectar una señal con respecto a la eficacia o seguridad y tolerabilidad, por lo que el CHMP considera que la ausencia de una señal de farmacovigilancia no supone suficiente garantía para concluir una relación riesgo/beneficio positiva en ausencia de la demostración de bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE.

- En algunos casos se señaló que los productos que contienen ciertos principios activos podrían ser aptos para la bioexención. Sin embargo, no se presentó ninguna solicitud formal y los TAC/solicitantes no ofrecieron la información detallada necesaria para evaluar la conveniencia de una bioexención.
- Para algunos productos, podría disponerse de resultados de datos de bioequivalencia utilizando medicamentos de referencia no pertenecientes a la UE. De conformidad con el artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/CE, estos datos no son aceptables para respaldar una relación riesgo/beneficio positiva para los productos en cuestión y no pueden sustituir al requisito de demostrar la bioequivalencia entre el producto de prueba y un producto de referencia adecuado de la UE.

Se presentaron datos alternativos para demostrar la bioequivalencia de los medicamentos que contienen abacavir/lamivudina con respecto a un medicamento de referencia de la UE. Tras evaluar los datos alternativos, el CHMP recomienda el mantenimiento de las solicitudes de comercialización de los medicamentos que contienen abacavir/lamivudina (anexo IA) y concluye que, con respecto a las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos que contienen abacavir/lamivudina, se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE utilizando datos alternativos.

En ausencia de la demostración de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, no puede considerarse que se hayan satisfecho los requisitos del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, no puede establecerse la eficacia y seguridad de los medicamentos en cuestión y, por tanto, no puede considerarse positiva la relación riesgo/beneficio. Por tanto, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos restantes afectados por este procedimiento de arbitraje (anexo IB), ya que no se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE. El Comité recomienda suspender dichas autorizaciones de comercialización (Anexo IB), a menos que las correspondientes autoridades nacionales competentes consideren el medicamento como crítico. Para las autorizaciones de comercialización de un medicamento considerado crítico, puede diferirse la suspensión en los Estados miembros correspondientes de la UE durante un período que no excederá los veinticuatro meses a partir del dictamen de la Comisión. Si durante este período los Estados miembros de la UE consideran que un medicamento ya no es crítico, se aplicará la suspensión de la autorización de comercialización en cuestión.

Para estos medicamentos considerados críticos por los Estados miembros de la UE, los titulares de la autorización de comercialización presentarán un estudio de bioequivalencia realizado comparándolo con el medicamento de referencia de la UE en un plazo de 12 meses tras el dictamen de la Comisión.

Los Estados miembros pueden considerar un medicamento del anexo IB como crítico si creen que existen posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si procede, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse.

Para todas las demás solicitudes de autorización de comercialización (anexo IB), el CHMP considera que los solicitantes no presentaron información que permita establecer la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE y, por tanto, la solicitud de autorización de comercialización no cumple actualmente los criterios para obtener la autorización.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP tuvo en cuenta el procedimiento dispuesto de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para las autorizaciones de comercialización y las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos, para los que se han realizado las partes clínicas y/o bioanalíticas de los estudios de bioequivalencia en Semler, Bangalore (India);
- El CHMP revisó los datos disponibles y la información facilitada por los TAC/solicitantes, así como la información presentada por Semler Research Centre Private Ltd.;
- El CHMP concluyó que la información que apoya la autorización de comercialización/solicitud de autorización de comercialización es incorrecta y que la relación riesgo/beneficio se considera no favorable para:
 - los medicamentos autorizados y las solicitudes de autorización de comercialización para los que se han enviado una justificación o datos de bioequivalencia alternativos, que el CHMP considera insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IB);
 - los medicamentos autorizados y las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia alternativos (anexo IB).
- El CHMP concluyó que, tanto para las autorizaciones de comercialización como para las solicitudes de autorización de comercialización contempladas en el anexo IA, había datos alternativos para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Por tanto, de conformidad con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP concluye que:

- a. Deben suspenderse las autorizaciones de comercialización para los medicamentos para los que no se presentaron datos de bioequivalencia o una justificación o que el CHMP consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IB), dado que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación riesgo/beneficio de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

La condición para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se establece en el anexo III.

Algunos Estados miembros de la UE pueden considerar algunos de estos medicamento como críticos atendiendo a posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si procede, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse. Si, conforme a estos criterios, las correspondientes autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE consideran el medicamento crítico, puede aplazarse la suspensión de las autorizaciones de comercialización en cuestión durante el periodo en el cual el medicamento se considere crítico. Este período de suspensión no superará los veinticuatro meses desde el dictamen de la Comisión. Si durante este período los Estados miembros de la UE consideran que un medicamento ya no es crítico, sera aplicable la suspensión de las autorizaciones de comercialización en cuestión. Para estos medicamentos que no son considerados críticos por los Estados miembros de la UE, los titulares de las autorizaciones de comercialización presentarán un estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE en el plazo de 12 meses tras el dictamen de la Comisión.

- b. Las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia, o que el CHMP consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IB), no cumplen los criterios de autorización, dado que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación riesgo/beneficio de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 26 de la Directiva 2001/83/CE.
- c. Deben mantenerse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los que se ha establecido la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IA), dado que la relación beneficio/riesgo de esta autorización de comercialización se considera favorable.
- d. Se ha establecido la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE para las solicitudes de autorización de comercialización indicadas en el anexo IA.