

**Allegato II**  
**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Dal 14 al 17 ottobre 2019, l'Ufficio federale per la sicurezza sanitaria austriaco (*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen*, BASG) e l'Istituto federale per i farmaci e i dispositivi medici tedesco (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, BfArM) hanno effettuato un'ispezione di buona prassi clinica (GCP) congiunta presso l'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., situata a Navi Mumbai 400 701, in India. La suddetta ispezione si è incentrata su uno studio di bioequivalenza condotto nel 2018 e nel 2019 dalla summenzionata CRO sulla sostanza doxorubicina. Durante l'ispezione sono state espresse le seguenti osservazioni critiche che hanno messo in serio dubbio l'attendibilità dei dati di questo studio di bioequivalenza:

- i profili farmacocinetici riportati per doxorubicina libera e doxorubicinolo di diversi soggetti sono risultati eccezionalmente simili. Dalla verifica effettuata durante l'ispezione è emerso che i campioni di studio non possono essere stati confusi accidentalmente. Le somiglianze dei profili erano tali da non poter essere spiegate e vi erano seri dubbi sul fatto che le concentrazioni riportate riscontrate nei soggetti derivassero da tali somiglianze;
- durante l'ispezione, il personale dello studio ha deliberatamente attestato un valore non corretto della temperatura ambiente nell'area di lavorazione del campione, al fine di fingere per farla rientrare nell'intervallo di accettabilità.

La gravità e la portata dei risultati dell'ispezione compiuta da BASG e BfArM sollevano serie preoccupazioni in merito all'idoneità del sistema di gestione della qualità presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e in merito all'attendibilità complessiva dei dati generati da questa CRO fin dall'allestimento del sito con la denominazione di Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e presentati a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali nell'UE.

Il 19 febbraio 2020, la Germania (BfArM) ha pertanto avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni riguardanti il rapporto rischi/benefici dei medicinali autorizzati nell'UE in virtù delle sperimentazioni cliniche condotte presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. fin dall'allestimento del sito con la denominazione di Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., o di quelli in attesa di approvazione e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei suddetti medicinali.

### Riassunto generale della valutazione scientifica

Nelle domande relative ai medicinali generici ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, il concetto di bioequivalenza è fondamentale. La determinazione di una bioequivalenza ha l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza nella qualità biofarmaceutica tra il medicinale generico e un medicinale di riferimento al fine di consentire un collegamento tra studi preclinici e sperimentazioni cliniche associate al medicinale di riferimento.

Qualora non venga determinata la bioequivalenza, la sicurezza e l'efficacia non possono essere estrapolate dal medicinale di riferimento autorizzato nell'UE al generico, poiché la biodisponibilità del principio attivo tra i due potrebbe differire. Nel caso in cui la biodisponibilità del prodotto generico fosse più elevata rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò potrebbe determinare un'esposizione dei pazienti al principio attivo superiore a quella prevista, con potenziale aumento dell'incidenza o della severità degli effetti avversi. Nel caso in cui, invece, la biodisponibilità del prodotto generico fosse più bassa rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò potrebbe determinare un'esposizione dei pazienti al principio attivo inferiore a quella prevista, con potenziale riduzione dell'efficacia, ritardo o addirittura assenza di efficacia terapeutica.

In considerazione della gravità e della portata dei risultati dell'ispezione GCP congiunta da parte di BASG e BfArM presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. che hanno suscitato serie preoccupazioni riguardo all'idoneità del sistema di gestione della qualità presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e in considerazione dell'attendibilità complessiva dei dati generati da questa CRO e presentati a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali nell'UE, i dati provenienti da tutti gli studi di bioequivalenza effettuati presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. fin dall'allestimento del sito con la denominazione di Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. e presentati alle autorità competenti al fine di dimostrare la bioequivalenza dei medicinali con il relativo medicinale originatore sono considerati inaffidabili.

In mancanza di dati affidabili che dimostrino la bioequivalenza con un medicinale di riferimento dell'UE, il rapporto rischi/benefici dei prodotti autorizzati o che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio in virtù esclusivamente dei dati generati presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., al fine di dimostrare una bioequivalenza, non può essere considerato positivo, in quanto non si può escludere la possibilità di problemi in termini di sicurezza/tollerabilità o di efficacia.

Sebbene si riconosca che le revisioni o le ispezioni effettuate in passato presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., in India, possano aver ottenuto esiti positivi, si ritiene che i risultati osservati durante l'ispezione congiunta da parte di BfArM e di BASG nel 2019 rispecchino problematiche più vaste riguardanti la cultura aziendale e la gestione della qualità, che possono interessare tutte le aree dello svolgimento della sperimentazione e risultano, per loro natura, difficili da identificare o non rilevabili durante un'ispezione. Tenendo conto della natura, della gravità e della portata dei risultati dell'ispezione congiunta, eventuali ispezioni aggiuntive effettuate nel sito non fornirebbero sufficienti rassicurazioni, in quanto potrebbero non aver rilevato gravi violazioni della buona prassi clinica, seppure presenti. Si ritiene, pertanto, che tali argomentazioni non dimostrino che si possa fare affidamento sui suddetti studi. Al di là di ogni ragionevole dubbio, il CHMP non può escludere che violazioni critiche della buona prassi clinica nel sito abbiano influenzato i suddetti studi ed è del parere che non si possa fare affidamento su tali studi ai fini di una determinazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE.

Sono stati forniti i risultati di uno studio di bioequivalenza condotto negli Stati Uniti con il prodotto di riferimento statunitense. Ai sensi dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE, è necessario determinare la bioequivalenza rispetto a un medicinale di riferimento dell'UE. Pertanto, non è possibile accettare risultati tratti da studi di bioequivalenza che utilizzano medicinali di riferimento extra UE per dimostrare la suddetta bioequivalenza.

In mancanza della dimostrazione di bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, i requisiti di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE non possono considerarsi soddisfatti, non è possibile determinare l'efficacia e la sicurezza dei medicinali di cui trattasi e, pertanto, il rapporto rischi/benefici non può essere ritenuto positivo. Il CHMP raccomanda quindi la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali interessati dalla presente procedura di deferimento.

Per quanto riguarda le domande di autorizzazione all'immissione in commercio incluse nel presente riesame, il CHMP ritiene che, per le ragioni summenzionate, i richiedenti non abbiano presentato informazioni che consentano di determinare una bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e, pertanto, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio attualmente non soddisfano i requisiti per l'autorizzazione.

## Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il CHMP ha valutato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per i quali i test clinici e/o bioanalitici degli studi di bioequivalenza sono stati condotti presso Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., situata a Navi Mumbai, in India, fin dall'allestimento del sito con la denominazione di Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- il CHMP ha esaminato i dati disponibili e le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio/richiedenti, oltre alle informazioni fornite da Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- il CHMP ha ritenuto che i dati alternativi sulla bioequivalenza o le giustificazioni presentate a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio in merito al ferro saccarato o all'amoxicillina non fossero sufficienti a determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE. Inoltre, il CHMP ha ritenuto che non siano state fornite nuove informazioni da Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. in grado di modificare le conclusioni tratte dalle squadre di ispezione;
- il CHMP ha concluso che le informazioni a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio/alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sono inesatte e che il rapporto rischi/benefici non è considerato favorevole per tutti i medicinali autorizzati e le domande di autorizzazione all'immissione in commercio elencati nell'allegato I.
- Pertanto, in conformità degli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP conclude che:
  - a. debbano essere sospese le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per cui non siano stati presentati dati di bioequivalenza o una giustificazione oppure qualora il CHMP li abbia ritenuti insufficienti per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato I), poiché le informazioni a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono inesatte e il rapporto rischi/benefici di tali autorizzazioni all'immissione in commercio non è ritenuto favorevole, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.

La condizione per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio è indicata nell'allegato III;
  - b. le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali i dati di bioequivalenza o la giustificazione non sono stati presentati o sono stati ritenuti dal CHMP insufficienti per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato I) non soddisfano i requisiti per l'autorizzazione, poiché le informazioni a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono inesatte e il rapporto rischi/benefici di tali autorizzazioni all'immissione in commercio non è ritenuto favorevole, ai sensi dell'articolo 26 della direttiva 2001/83/CE.