

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Fra il 29 settembre 2015 e il 9 ottobre 2015, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha condotto un'ispezione relativa alla buona pratica clinica (BPC) presso il centro di bioanalisi Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, 560 078 Bangalore (India).

Nel corso dell'ispezione è stato riscontrato un numero rilevante di casi di cattiva condotta, fra cui la sostituzione e la manipolazione di campioni oggetto dello studio. I risultati di questa ispezione hanno sollevato seri dubbi circa l'affidabilità dei dati degli studi di bioequivalenza (test clinici e bioanalitici) generati in quel sito. Pertanto, l'FDA ha concluso che gli studi clinici e bioanalitici condotti dalla Semler Research Private Limited di Bangalore (India) non sono accettabili a causa di timori circa l'integrità dei dati¹.

Anche l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha ispezionato lo stesso centro bioanalitico e il centro clinico Semler ubicato in PA Arcade #21, 22, 23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, 560 092 Bangalore, Karnataka (India), fra il 27 e il 31 gennaio 2015, ed ha condotto un'ispezione di verifica fra il 2 e il 5 dicembre 2015 per accertare il rispetto della buona pratica di laboratorio (BPL) e della buona pratica clinica (BPC). Le ispezioni hanno messo in luce anomalie sostanziali e rilevanti che hanno portato alla pubblicazione di una segnalazione (Notice of concern) da parte dell'OMS². L'OMS ha concluso che i risultati indicano l'esistenza di una deviazione generale o sistematica dalle norme di qualità comunemente accettate che non è imputabile a una o due persone che, nello svolgimento delle loro mansioni, non rispettano il sistema di gestione della qualità. Con queste premesse, il gruppo di prequalificazione dell'OMS ha raccomandato l'interruzione immediata di tutte le presentazioni di fascicoli che si basano in tutto o in parte sull'attività della Semler finché le questioni di fondo non siano state verificate e adeguatamente risolte.

I risultati delle ispezioni dell'FDA e dell'OMS sollevano seri dubbi sull'adeguatezza del sistema di gestione della qualità presso questi siti e, di conseguenza, sull'affidabilità dei dati presentati nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri dell'Unione europea (UE).

Alla luce dei risultati descritti sopra e della necessità di proteggere la salute pubblica nell'UE, il Regno Unito, la Germania, la Spagna, i Paesi Bassi e la Danimarca hanno ritenuto che fosse nell'interesse dell'Unione rinviare la questione al CHMP e chiedere una valutazione dell'impatto dei risultati sopra menzionati sul rapporto rischi/benefici dei medicinali che sono stati autorizzati dagli Stati membri sulla base di studi pertinenti realizzati nei siti in questione, nonché delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio pendenti.

In particolare, si è chiesto al CHMP di esprimere il proprio parere ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in merito all'eventuale mantenimento, modifica, sospensione o revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali.

Sintesi generale della valutazione scientifica

I risultati delle ispezioni dell'FDA e dell'OMS sollevano seri dubbi sull'adeguatezza del sistema di gestione della qualità attuato presso i siti della Semler JP Nagar e Sakar Nagar. I dati derivanti da tutti gli studi di bioequivalenza effettuati presso la Semler Research Private Limited a Bangalore (India) e presentati alle autorità competenti per dimostrare la bioequivalenza di medicinali rispetto al loro farmaco originatore sono considerati inattendibili. Pertanto, la bioequivalenza di questi prodotti non è stata dimostrata.

Per un medicinale con un'autorizzazione all'immissione in commercio o una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e

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

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

successive modifiche, la bioequivalenza è essenziale per determinare che la loro efficacia e sicurezza sono simili a quelle del medicinale di riferimento.

Se la bioequivalenza non è dimostrata, la sicurezza e l'efficacia non possono essere trasferite dal medicinale di riferimento autorizzato nell'UE al medicinale generico, poiché nei due prodotti la biodisponibilità del principio attivo potrebbe differire. Qualora la biodisponibilità del medicinale generico fosse più elevata rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò potrebbe comportare un'esposizione dei pazienti al principio attivo superiore a quella prevista, con un potenziale aumento dell'incidenza o della gravità degli effetti avversi. Qualora la biodisponibilità del medicinale generico fosse più bassa rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò potrebbe comportare un'esposizione dei pazienti al principio attivo inferiore a quella prevista, con una potenziale riduzione dell'efficacia e un ritardo o addirittura l'assenza dell'effetto terapeutico.

Pertanto, per i medicinali autorizzati o in attesa di autorizzazione all'immissione in commercio sulla base dei dati generati presso Semler, la bioequivalenza non è dimostrata e il rapporto rischi/benefici non può essere considerato positivo dato che non si può escludere la possibilità di problemi di sicurezza/tollerabilità e di efficacia.

Nelle proprie indagini e analisi degli studi interessati dall'ispezione dell'FDA nonché nella propria indagine intesa a rilevare anomalie o modelli simili in altri studi, la Semler non ha riscontrato prove convincenti di inappropriata manipolazione, sostituzione o eliminazione di dati. Per far fronte ai risultati delle ispezioni dell'FDA e dell'OMS è stata proposta o è già stata attuata una serie di azioni correttive e preventive.

Tuttavia, eventuali azioni correttive e preventive attuate dopo le ispezioni dell'FDA e dell'OMS non possono sanare retroattivamente le anomalie del sistema di qualità riscontrate durante le due ispezioni. Pertanto, la bioequivalenza dei medicinali interessati dalla presente procedura deve essere dimostrata utilizzando dati alternativi.

Per i medicinali per i quali non sono disponibili dati alternativi al fine di dimostrare la bioequivalenza rispetto a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, i principali argomenti addotti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio/richiedenti erano quelli esposti di seguito.

- Le nuove analisi e le verifiche dei dati in relazione a studi specifici non hanno rivelato alcuna irregolarità. In considerazione delle anomalie del sistema di gestione della qualità attuato presso i siti interessati, i risultati e i controlli sull'integrità dei dati di singoli studi ad opera dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non possono rendere accettabili gli studi di bioequivalenza condotti presso il Semler Research Center come base per un'autorizzazione all'immissione in commercio.
- In alcuni casi i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno sottolineato che soltanto alcune parti dello studio erano state condotte presso Semler, mentre le restanti operazioni erano state realizzate in un altro sito. Resta il fatto che i dati generati presso la Semler sono considerati inattendibili e pertanto non possono essere utilizzati per dimostrare la bioequivalenza.
- I dati di farmacovigilanza su specifici medicinali inclusi nella presente procedura non hanno indicato alcun problema imputabile alla non-bioequivalenza, per esempio una minore efficacia o la riduzione della sicurezza e della tollerabilità. Tuttavia, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza può mancare la capacità di individuare un segnale riguardante l'efficacia o la sicurezza e la tollerabilità, pertanto il CHMP ritiene che l'assenza di segnali nell'ambito della farmacovigilanza non offra una garanzia sufficiente per concludere a favore di un rapporto rischi/benefici positivo in assenza della dimostrazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

- In alcuni casi si è sottolineato che i medicinali contenenti alcuni principi attivi potrebbero essere ammissibili per un'esenzione dall'esecuzione di studi di bioequivalenza (biowaiver). Tuttavia, non è stata presentata alcuna richiesta formale e le informazioni dettagliate necessarie per valutare l'adeguatezza di una tale esenzione non sono state messe a disposizione dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio/richiedenti.
- Per alcuni medicinali possono essere disponibili i risultati dei dati di bioequivalenza relativi a medicinali di riferimento non autorizzati nell'UE. Ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, questi dati non sono accettabili per sostenere un rapporto rischi/benefici positivo per i medicinali interessati e non possono sostituire l'obbligo di dimostrare la bioequivalenza tra il medicinale testato e un medicinale di riferimento idoneo autorizzato nell'UE.

Sono stati presentati dati alternativi per dimostrare la bioequivalenza dei medicinali contenenti abacavir/lamivudina rispetto a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE. Dopo aver valutato i dati alternativi, il CHMP raccomanda di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti abacavir/lamivudina (allegato IA) e conclude che, per quanto riguarda le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti abacavir/lamivudina, la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE è stata dimostrata avvalendosi di dati alternativi.

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 dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei medicinali di cui trattasi e, pertanto, il rapporto rischi/benefici di tali medicinali non può essere ritenuto positivo. Il CHMP raccomanda pertanto la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i restanti medicinali interessati dalla presente procedura di deferimento (allegato IB), poiché la bioequivalenza rispetto ai medicinali di riferimento autorizzati nell'UE non è stata dimostrata. Il comitato raccomanda di sospendere queste autorizzazioni all'immissione in commercio (allegato IB), a meno che il medicinale non sia considerato essenziale dalle rispettive autorità nazionali competenti. Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale considerato essenziale, la sospensione può essere rimandata nello Stato membro o negli Stati membri pertinenti per un periodo non superiore a ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione. Qualora durante tale periodo uno o più Stati membri ritengano che il medicinale non sia più essenziale, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione.

Per i medicinali ritenuti essenziali dagli Stati membri, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno presentare uno studio di bioequivalenza condotto rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE entro 12 mesi dalla decisione della Commissione.

Un medicinale autorizzato incluso nell'allegato IB può essere considerato essenziale da uno o più Stati membri sulla base della valutazione della esigenza medica potenzialmente insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nello Stato membro o negli Stati membri rispettivi e, se opportuno, la natura della malattia da trattare.

Per quanto riguarda tutte le altre domande di autorizzazione all'immissione in commercio (allegato IB), il CHMP ritiene che i richiedenti non abbiano presentato informazioni che consentano di stabilire la 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

Considerato quanto segue:

- 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 Semler a Bangalore (India).
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili e le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio/richiedenti, oltre alle informazioni fornite da Semler Research Centre Private Ltd.
- Il comitato ha concluso che i dati a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio/della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sono errati e che il rapporto rischi/benefici non è ritenuto favorevole per:
 - medicinali autorizzati e domande di autorizzazione all'immissione in commercio per cui sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o una giustificazione, ritenuti però insufficienti dal CHMP per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IB);
 - medicinali autorizzati e domande di autorizzazione all'immissione in commercio per cui non sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza né una giustificazione (allegato IB).
- Il comitato ha concluso che, sia per le autorizzazioni all'immissione in commercio sia per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato IA, erano disponibili dati alternativi per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

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 di medicinali per cui non siano stati presentati dati di bioequivalenza o una giustificazione oppure qualora il CHMP li abbia ritenuti insufficienti per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IB), poiché i dati a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono errati 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.

Alcuni di questi medicinali autorizzati possono essere considerati essenziali dai singoli Stati membri sulla base della valutazione di una esigenza medica potenzialmente insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nello Stato membro o negli Stati membri dell'UE rispettivi e, se opportuno, la natura della malattia da trattare. Laddove, sulla base di questi criteri, le pertinenti autorità nazionali competenti degli Stati membri ritengano che un medicinale sia essenziale, la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate può essere rimandata per il periodo durante il quale il medicinale è ritenuto essenziale. Questo periodo di rinvio non deve superare i ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione. Qualora durante tale periodo uno o più Stati membri ritengano che il medicinale non sia più essenziale, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione. Per i medicinali ritenuti critici dallo Stato membro o dagli Stati membri dell'UE, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno presentare uno studio di bioequivalenza condotto rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE entro 12 mesi dalla decisione della Commissione.

- 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 insufficienti dal CHMP per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IB), non soddisfano i requisiti per l'autorizzazione, poiché i dati a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono errati 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.
- c. Le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per i quali sia stata dimostrata la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IA) devono essere mantenute, poiché il rapporto rischi/benefici di tali autorizzazioni all'immissione in commercio è ritenuto favorevole.
- d. La bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE è stata dimostrata per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio elencate nell'allegato IA.