

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Între 29 septembrie 2015 și 9 octombrie 2015, Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA) a efectuat o inspecție referitoare la respectarea bunelor practici clinice (BPC) la centrul de bioanaliză Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 India.

Inspecția a găsit cazuri de abateri procedurale grave, inclusiv înlocuirea și manipularea probelor subiecților participanți la studiu. Constatările raportate în cursul acestei inspecții conduc la îndoieli serioase în ceea ce privește fiabilitatea datelor din studiile de bioechivalență (atât componenta clinică, cât și cea de bioanaliză) care au fost furnizate de acest centru. Din acest motiv, FDA a tras concluzia că studiile clinice și bioanalitice efectuate de Semler Research Private Limited din Bangalore, India nu sunt acceptabile din cauza motivelor de îngrijorare legate de integritatea datelor¹.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a efectuat la rândul său o inspecție la același centru de bioanaliză și la centrul clinic Semler cu sediul în PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, India între 27 și 31 ianuarie 2015, aceasta fiind urmată de o inspecție de monitorizare care a avut loc între 2 și 5 decembrie 2015, pentru a verifica respectarea bunelor practici de laborator (BPL) și a bunelor practici clinice (BPC). Inspecțiile au relevat existența unor abateri majore grave, acest lucru determinând publicarea de către OMS a unei semnalări (Notice of concern)². OMS a tras concluzia că aceste constatări indică existența unei abateri generale sau sistematice de la standardele de calitate general acceptate, care nu poate să fie imputată unei singure persoane sau la două persoane care lucrează în afara sistemului de management al calității. Din aceste motive, echipa de calificare preliminară din cadrul OMS a recomandat suspendarea imediată a tuturor depunerilor de dosare care se bazează integral sau parțial pe implicarea Semler până în momentul în care va fi verificată și confirmată remedierea adecvată a tuturor problemelor existente.

Constatările din cadrul inspecțiilor FDA și OMS ridică motive serioase de îngrijorare referitoare la adecvarea sistemului de management al calității din aceste centre și, în consecință, la fiabilitatea datelor care au fost incluse în cererile de autorizații de punere pe piață depuse în statele membre ale Uniunii Europene (UE).

Având în vedere constatările descrise mai sus și necesitatea de a proteja sănătatea publică în Uniunea Europeană, Regatul Unit, Germania, Spania, Țările de Jos și Danemarca au considerat că este în interesul Uniunii să se înainteze cazul la CHMP și să-i solicite să evalueze impactul constatărilor menționate mai sus asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care au fost autorizate de statele membre pe baza studiilor relevante efectuate în aceste centre, precum și asupra cererilor de autorizații de punere pe piață în așteptare.

Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) i s-a solicitat în special să emită un aviz în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE în sensul în care autorizațiile de punere pe piață pentru aceste produse ar trebui menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Rezumat general al evaluării științifice

Constatările din cadrul inspecțiilor FDA și OMS ridică motive serioase de îngrijorare referitoare la adecvarea sistemului de management al calității existent în centrele Semler JP Nagar și Sakar Nagar. Datele provenite din toate studiile de bioechivalență efectuate la Semler Research Private Limited din Bangalore India și înaintate autorităților competente pentru a demonstra bioechivalența

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

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

medicamentelor cu medicamentul original sunt considerate nefiabile. Prin urmare, bioechivalența nu este stabilită pentru produsele respective.

Pentru un medicament cu o autorizație de punere pe piață sau cu o cerere de autorizație de punere pe piață în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE cu modificările ulterioare, bioechivalența are un rol crucial în stabilirea faptului că eficacitatea și siguranța sunt similare cu cele ale produsului de referință.

În condițiile în care bioechivalența nu este stabilită, siguranța și eficacitatea nu pot fi extrapolate de la medicamentul de referință autorizat în UE la medicamentul generic, deoarece biodisponibilitatea substanței active poate fi diferită pentru cele două medicamente. Dacă biodisponibilitatea produsului generic este mai mare decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta poate determina o expunere mai ridicată a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, ceea ce poate duce la o creștere a incidenței sau a severității efectelor adverse. Dacă biodisponibilitatea produsului generic este mai mică decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta poate determina o expunere mai redusă la substanța activă decât cea preconizată, ceea ce poate duce la scăderea eficacității, la întârzierea sau chiar la lipsa efectului terapeutic.

Prin urmare, pentru produsele care fie au fost autorizate, fie sunt în curs de obținere a unei autorizații de punere pe piață pe baza datelor obținute la Semler, bioechivalența nu este stabilită, iar raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv deoarece nu se poate exclude posibilitatea existenței unor probleme legate de siguranță/tolerabilitate sau de eficacitate.

În propria sa investigație și analiză a studiilor care au făcut obiectul inspecției FDA, precum și în investigația sa referitoare la anomalii sau abateri similare în alte studii, Semler nu a găsit dovezi concludente legate de manipularea inadecvată a datelor, înlocuire sau diluare. Au fost propuse sau au fost deja puse în aplicare o serie de acțiuni corective și preventive ca răspuns la constatările inspecțiilor FDA și OMS.

Cu toate acestea, acțiunile corective și preventive puse în aplicare în urma inspecțiilor FDA și OMS nu pot corecta retroactiv abaterile din sistemul de calitate, observate în cursul acestor două inspecții. Prin urmare, bioechivalența produselor care fac obiectul acestei proceduri trebuie stabilită prin utilizarea altor date.

În cazul produselor pentru care nu sunt disponibile alte date care să stabilească bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE, principalele argumente invocate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață/solicitanți au fost următoarele:

- Reanalizarea și auditările datelor pentru studii specifice nu au indicat existența vreunei nereguli. Având în vedere abaterile din sistemul de management al calității existent în centre, rezultatele și controalele integrității datelor din studii individuale efectuate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu pot să facă studiile de bioechivalență realizate la Semler Research Center acceptabile ca bază pentru o autorizație de punere pe piață.
- În unele cazuri, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au indicat că doar anumite părți ale studiului au fost realizate la Semler, în timp ce restul procedurilor au fost realizate în alt centru. Aceasta nu schimbă faptul că toate datele generate de Semler sunt considerate nefiabile, acestea neputând așadar să fie utilizate pentru demonstrarea bioechivalenței.
- Datele de farmacovigilență referitoare la anumite produse incluse în această procedură nu au indicat nicio problemă care putea fi atribuită non-bioechivalenței, cum ar fi o eficacitate redusă sau scăderea siguranței și tolerabilității. Cu toate acestea, este posibil ca activitățile de farmacovigilență să nu aibă capacitatea de a depista un semnal de avertizare referitor la eficacitate sau la siguranță și tolerabilitate, motiv pentru care CHMP este de părere că absența

oricăru semnal de avertizare de farmacovigilență nu oferă o asigurare suficientă pentru aprecierea existenței unui raport beneficiu-risc pozitiv, în absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.

- În unele cazuri, a fost făcută observația conform căreia produsele care conțin anumite substanțe active ar putea fi eligibile pentru derogarea de la studiile de bioechivalență. Cu toate acestea, nu a fost depusă nicio cerere formală și nu au fost puse la dispoziție de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață/solicitanți informațiile detaliate necesare pentru evaluarea caracterului oportun al unei derogări de la studiile de bioechivalență.
- Pentru anumite produse pot fi disponibile rezultate provenite din date de bioechivalență prin utilizarea unor medicamente de referință din afara UE. În temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/EC, aceste date nu sunt acceptabile pentru a susține un raport beneficiu-risc pozitiv pentru produsele vizate și nu pot să înlocuiască cerința de a demonstra bioechivalența dintre produsul testat și un medicament de referință adecvat autorizat în UE.

Au fost depuse date alternative pentru demonstrarea bioechivalenței medicamentelor care conțin abacavir/lamivudină cu un medicament de referință autorizat în UE. După evaluarea datelor alternative, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin abacavir/lamivudină (anexa IA), iar în ceea ce privește cererile de autorizație de punere pe piață pentru medicamentele care conțin abacavir/lamivudină concluzionează că, prin utilizarea datelor alternative, a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE.

În absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE, cerințele articolului 10 din Directiva 2001/83/CE nu pot fi considerate îndeplinite, eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru nu poate fi considerat pozitiv. Prin urmare, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele vizate de această procedură de sesizare (anexa IB), deoarece nu a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentele de referință autorizate în UE. Comitetul recomandă suspendarea acestor autorizații de punere pe piață (anexa IB) dacă medicamentul nu este considerat esențial de către autoritățile naționale competente relevante. Pentru autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a(le) unui medicament considerat esențial, suspendarea poate fi amânată în statul (statele) membru (membre) al(e) UE relevant(e) pentru o perioadă care nu poate să depășească douăzeci și patru de luni de la data deciziei Comisiei. Dacă, în această perioadă, statul (statele) membru (membre) al(e) UE consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de punere pe piață în cauză.

Pentru aceste medicamente considerate esențiale de statele membre ale UE, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență efectuat prin comparare cu medicamentul de referință autorizat în UE într-un interval de 12 luni de la decizia Comisiei.

Un medicament autorizat dintre cele enumerate în anexa IB poate fi considerat esențial de către statul (statele) membru (membre) al(e) UE pe baza evaluării potențialei necesități medicale neacoperite, în funcție de disponibilitatea altor medicamente adecvate în statul (statele) membru (membre) al(e) UE respectiv(e) și, după caz, de natura bolii care urmează să fie tratată.

În ceea ce privește toate celelalte cereri de autorizație de punere pe piață (anexa IB), CHMP consideră că solicitanții nu au depus informațiile care permit stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE și, prin urmare, cererile de autorizație de punere pe piață nu îndeplinesc în prezent criteriile de autorizare.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru autorizațiile de punere pe piață și cererile de autorizație de punere pe piață pentru medicamentele pentru care testele clinice și/sau bioanalitice ale studiilor de bioechivalență au fost realizate în Semler, Bangalore, India;
- CHMP a evaluat datele și informațiile disponibile furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață/solicitanții autorizațiilor de punere pe piață, precum și informațiile furnizate de Semler Research Centre Private Ltd;
- CHMP a concluzionat că informațiile care susțin autorizația de punere pe piață/cererea de autorizație de punere pe piață sunt incorecte și că raportul beneficiu-risc este considerat nefavorabil pentru:
 - medicamentele autorizate și cererile de autorizație de punere pe piață pentru care au fost depuse alte date de bioechivalență sau o justificare a bioechivalenței pe care CHMP le-a considerat insuficiente pentru a stabili bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IB);
 - medicamentele autorizate și cererile de autorizație de punere pe piață pentru care nu au fost depuse alte date de bioechivalență sau o justificare a bioechivalenței (anexa IB).
- CHMP a concluzionat că, atât pentru autorizațiile de punere pe piață, cât și pentru cererile de autorizație de punere pe piață menționate în anexa IA, au existat alte date care au permis stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP concluzionează că:

- a. Autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele pentru care nu au fost depuse date referitoare la bioechivalență sau o justificare a bioechivalenței sau cele în care acestea au fost considerate insuficiente de către CHMP pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IB) trebuie suspendate deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte și, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al acestor autorizații de punere pe piață este considerat nefavorabil.

Condiția pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață este prevăzută în anexa III.

Unele dintre aceste medicamente autorizate pot fi considerate esențiale de anumite state membre ale UE pe baza evaluării potențialei necesități medicale neacoperite, în funcție de disponibilitatea altor medicamente adecvate în statul (statele) membru (membre) al(e) UE respectiv(e) și, după caz, de natura bolii care urmează să fie tratată. Atunci când, pe baza acestor criterii, autoritățile naționale competente ale statelor membre ale UE consideră că un medicament este esențial, suspendarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață vizată (vizate) poate fi amânată pentru o perioadă pe parcursul căreia medicamentul este considerat esențial. Această perioadă de amânare nu poate să depășească douăzeci și patru de luni de la decizia Comisiei. Dacă, pe parcursul acestei perioade, statul (statele) membru (membre) al(e) UE consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de punere pe piață în cauză. Pentru aceste medicamente considerate esențiale de statul (statele) membru (membre) al(e) UE, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să

prezintă un studiu de bioechivalență efectuat prin comparare cu medicamentul de referință autorizat în UE într-un interval de 12 luni de la decizia Comisiei.

- b. Cererile de autorizare de punere pe piață pentru care nu au fost prezentate date privind bioechivalența sau justificarea bioechivalenței sau în cazul cărora CHMP a considerat aceste date insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IB) nu îndeplinesc criteriile de autorizare, deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte și, în conformitate cu articolul 26 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al acestor autorizații este considerat nefavorabil.
- c. Autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele pentru care a fost stabilită bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IA) trebuie menținute, deoarece raportul beneficiu-risc al acestor autorizații este considerat favorabil.
- d. Bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE a fost stabilită pentru cererile de autorizare de punere pe piață enumerate în anexa IA.