

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos (BfArM) de Alemania, y la Inspección de Asistencia Sanitaria (IGZ) del Ministerio de Salud de los Países Bajos realizaron una inspección conjunta de las buenas prácticas clínicas del 9 al 12 de marzo de 2015 en Alkem Laboratories Limited, Departamento de Bioequivalencia, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, India (Referencias de inspección: BfArM 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Se realizaron inspecciones en tres ensayos de bioequivalencia, dos realizados en 2013 y uno en 2014.

Los resultados de la inspección mencionada plantean dudas sobre la fiabilidad de los datos de los estudios de bioequivalencia realizados entre 2013 y 2014 en el centro de la inspección. Se produjo un falseamiento intencionado de los datos en el centro en dos ensayos distintos realizados en 2013 y 2014. El sistema de gestión de la calidad, vigente en ese momento en el centro, no la evitó ni la detectó. Había un sistema de gestión de calidad general en funciones en el centro, que incluía una unidad de garantía de calidad que era responsable de las partes clínicas y bioanalíticas del ensayo, y que informaba al Consejero delegado de la instalación.

Como el sistema de gestión de calidad se encargaba de todas las partes del ensayo y se detectó un fallo en el sistema relacionado en particular con el control de los ECG, del cual el centro era consciente, el BfArM consideró que este sistema no era suficiente y que no se podían excluir fallos graves en otras áreas del ensayo, aunque no se hubiesen detectado.

Por tanto, el BfArM consideró que esto afectaba a la fiabilidad de los datos generados por el centro (clínicos y bioanalíticos) en el periodo que va desde el principio del primer estudio en marzo de 2013 hasta la fecha en la que se realizó la inspección en marzo de 2015, dado que debe asumirse que las deficiencias críticas no pudieron ser detectadas por el sistema de gestión de calidad en el centro durante ese tiempo, ya que las medidas correctivas y preventivas (CAPA) solamente se aplicaron después de la inspección.

Considerando los elementos descritos anteriormente, el BfArM consideró que era necesario tomar medidas a nivel de la UE. El 8 de marzo de 2016, el BfArM inició un procedimiento de arbitraje según el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, y solicitó al CHMP que evaluase el impacto potencial de los resultados anteriores sobre la relación riesgo/beneficio de las solicitudes de autorización de comercialización, y de los medicamentos autorizados atendiendo a los ensayos relevantes realizados en el centro de la inspección entre marzo de 2013 y marzo de 2015, y emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, variar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica

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 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 intencionada del paciente al principio activo inferior que la esperada, lo que podría disminuir la eficacia o retrasar, e incluso suprimir, el efecto terapéutico.

Considerando lo anterior, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos para los que no se establece la bioequivalencia no puede considerarse positiva, ya que no puede excluirse la posibilidad de que se produzcan problemas de seguridad/tolerancia o de eficacia.

Los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) han argumentado que los datos de farmacovigilancia recopilados sobre sus medicamentos no indicaron ningún problema que pudiera

atribuirse a la no bioequivalencia, como eficacia reducida o seguridad y tolerancia agravadas. Sin embargo, el CHMP piensa que la ausencia de identificación de signos de farmacovigilancia no proporciona una garantía suficiente, dado que no está establecido que las actividades de farmacovigilancia puedan diseñarse para detectar dichos signos.

Se ha destacado que todas las CAPA acordadas tras la inspección del BfArM/IGZ se han aplicado (para las observaciones críticas), o convenido (resto de observaciones). Una inspección posterior de la Agencia Reguladora de Productos Sanitarios y Medicamentos (MHRA), en marzo de 2016, también desembocó en una observación crítica y en dos importantes, para las que ya se han acordado las CAPA con los inspectores. Aunque Alkem estaba de acuerdo con las CAPA y se comprometió a aplicarlas tras la inspección conjunta de buenas prácticas clínicas en marzo de 2015, el hecho de que una segunda inspección de la MHRA en marzo de 2016 hubiese identificado resultados críticos/importantes durante el periodo en cuestión, demuestra que el sistema de gestión de calidad disponible durante el periodo del procedimiento no era óptimo. Por lo tanto, no se puede confiar en los datos creados en el centro para establecer la bioequivalencia de los productos con el medicamento de referencia de la UE.

Cefuroxima

Para los productos con cefuroxima afectados por esta revisión (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka y Cefuroxime Ingen Pharma), se estableció la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE tomando como base un estudio de bioequivalencia alternativo realizado en una instalación diferente (estudio 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Tras evaluar el estudio alternativo, el CHMP consideró que este estudio respalda la bioequivalencia de estos medicamentos con el medicamento de referencia Zinnat.

Riluzol

Para el medicamento que contiene riluzol afectado por la revisión (Riluzole Alkem), el TAC ha proporcionado algunos datos de la disolución comparativa para indicar que, como los perfiles de disolución de varios medios de cefuroxima y riluzol son similares a los de los productos de referencia, la probabilidad de que los productos sean bioequivalentes es elevada. El CHMP ha tenido en cuenta estos datos; sin embargo, no puede llegarse a una conclusión sobre la bioequivalencia partiendo de una simple comparación de perfiles de disolución.

El TAC también ha presentado un informe de expertos con una reevaluación del estudio de bioequivalencia original realizado por Alkem, que determinó que no había ninguna anomalía con los datos del ECG. A la vista de los resultados de la inspección y de la conclusión de que se produjo un fallo del sistema de gestión de calidad general establecido en el centro, aun cuando los datos del ECG para este estudio concreto no presentaron anomalías, no pudieron excluirse fallos graves en otras partes del ensayo, y los datos generados por el centro durante el periodo comprendido entre marzo de 2013 y marzo del 2015 no son fiables.

Asimismo, el TAC presentó datos para demostrar que los medicamentos de referencia australianos y estadounidenses son similares al medicamento de referencia de la UE, y que los estudios de bioequivalencia que comparan el genérico de riluzol en cuestión con los originales australianos y estadounidenses determinaron la bioequivalencia de ambos; por tanto, es muy probable que el producto también sea bioequivalente respecto al medicamento de referencia de la UE.

Aunque se tuvieron en cuenta los argumentos del TAC, incluidos los resultados de los estudios con los medicamentos originales australianos y estadounidenses, los datos presentados no satisfacen los requisitos para demostrar la bioequivalencia respecto a un medicamento de referencia de la UE tal como exige el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE. Por tanto, el CHMP concluyó que no se establece la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE para Riluzole Alkem.

Ibuprofeno

El solicitante del medicamento con ibuprofeno que se vio afectado por la revisión (Ibuprofen Orion) no presentó datos alternativos para establecer la bioequivalencia respecto a un medicamento de referencia de la UE. Por tanto, no se estableció la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE.

Conclusiones

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 consiguiente, no puede considerarse positiva la relación riesgo/beneficio de estos medicamentos.

Por consiguiente, el CHMP recomendó suspender la autorización de comercialización para Riluzole Alkem.

En relación con la solicitud de autorización de comercialización para Ibuprofen Orion, el CHMP considera que el solicitante no estableció 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.

Se presentaron datos alternativos para demostrar la bioequivalencia de Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka y Cefuroxime Ingen Pharma con el medicamento de referencia de la UE. Tras evaluar los datos alternativos, el CHMP recomienda el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para Cefuroxime Alkem y Cefuroxime Krka y determina que, en relación con la solicitud de autorización de comercialización de Cefuroxime Ingen Pharma, se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE utilizando datos alternativos.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité tuvo en cuenta el procedimiento según 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 Alkem Laboratories Limited durante el periodo comprendido entre marzo de 2013 y marzo de 2015.
- El Comité revisó todos los datos disponibles y la información facilitada por los TAC/solicitantes, así como la información presentada por Alkem Laboratories.
- El Comité 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 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);
 - las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia alternativos (anexo IB).
- El Comité 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. La suspensión de 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, tal como se aplica, se establece en el anexo III.

- 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 cuales 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.

Las condiciones impuestas para levantar la suspensión de la autorización de comercialización se describen en la sección 4 de este informe.