

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Institutul Federal pentru medicamente și dispozitive medicale (BfArM) din Germania și Inspectoratul pentru sănătate (IGZ) din cadrul Ministerului Sănătății din Țările de Jos au efectuat o inspecție BPC comună în perioada 9-12 martie 2015 la Departamentul pentru bioechivalență al Alkem Laboratories Limited, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, India (numerele de referință ale inspecției: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Au fost inspectate trei studii de bioechivalență, două realizate în 2013 și unul realizat în 2014.

Constatările inspecției menționate anterior pun sub semnul întrebării fiabilitatea datelor obținute din studiile de bioechivalență realizate între 2013 și 2014 la sediul inspectat. În două studii diferite realizate la sediul respectiv în 2013 și 2014 s-a produs denaturarea intenționată a datelor. Acest lucru nu a fost nici evitat, nici detectat de sistemul de management al calității aflat în vigoare la sediul respectiv în acea perioadă. La sediul în cauză se aplica un sistem general de management al calității din care făcea parte și o unitate de asigurare a calității responsabilă pentru testele clinice și bioanalitice ale studiului, care raporta directorului general al unității.

Întrucât sistemul de management al calității viza toate componentele studiului, iar la sediul respectiv a fost detectată și recunoscută o neconformitate a sistemului, în special cu privire la monitorizarea ECG, BfArM a considerat sistemul ca fiind insuficient și nu a putut exclude neconformități grave și în alte aspecte ale studiului, chiar dacă nu au fost identificate.

Prin urmare, BfArM a considerat că acest lucru afectează credibilitatea datelor (clinice și bioanalitice) generate la sediul respectiv în perioada cuprinsă între începutul primului studiu în martie 2013 și data la care a avut loc inspecția, în martie 2015, deoarece trebuie presupus că sistemul de management al calității aplicat la sediu în perioada respectivă nu a putut detecta deficiențele critice, acțiunile corective și preventive (ACAP) fiind întreprinse numai după inspecție.

Având în vedere elementele descrise mai sus, BfArM a considerat că este necesar să se ia măsuri la nivelul UE. La 8 martie 2016, BfArM a inițiat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat CHMP să evalueze impactul potențial al constatrilor de mai sus asupra raportului beneficiu-risc al cererilor de autorizație de punere pe piață și al medicamentelor autorizate pe baza studiilor relevante realizate la sediul inspectat în perioada martie 2013-martie 2015 și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere

Rezumat general al evaluării științifice

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, acest fapt 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 să ducă la scăderea eficacității, la întârzierea sau chiar la lipsa efectului terapeutic.

Având în vedere cele de mai sus, raportul beneficiu-risc al medicamentelor pentru care bioechivalența nu este stabilită nu poate fi considerat favorabil, întrucât nu poate fi exclusă posibilitatea apariției unor probleme de siguranță/tolerabilitate sau eficacitate.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au motivat că datele de farmacovigență culese privind medicamentele lor nu au indicat nicio problemă care putea fi atribuită non-bioechivalenței, cum ar fi eficacitatea redusă sau scăderea siguranței și a tolerabilității. Cu toate acestea, CHMP consideră că

neidentificarea de semnale de farmacovigilență nu constituie o asigurare suficientă, deoarece nu este stabilit faptul că activitățile de farmacovigilență pot fi proiectate pentru a detecta astfel de semnale.

S-a evidențiat faptul că toate ACAP convenite după inspecția BfArM/IGZ au fost aplicate (în cazul deficiențelor critice) sau asumate (în cazul celorlalte deficiențe). O inspecție realizată ulterior de MHRA (martie 2016) a dus, de asemenea, la constatarea unei deficiențe critice și a 2 deficiențe majore, pentru care fuseseră deja convenite ACAP împreună cu inspectorii. Cu toate că Alkem a fost de acord cu ACAP și s-a angajat să le pună în aplicare după inspecția BPC din martie 2015, faptul că o a doua inspecție efectuată de MHRA în martie 2016 a identificat deficiențe critice/majore în perioada vizată demonstrează din nou că sistemul de management al calității în vigoare pe parcursul perioadei vizate de procedură a fost sub nivelul optim. Prin urmare, datele generate la sediul respectiv nu pot fi invocate pentru stabilirea bioechivalenței produselor cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Cefuroximă

Pentru medicamentele care conțin cefuroximă afectate de această evaluare (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka și Cefuroxime Ingen Pharma), bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE a fost stabilită pe baza unui studiu de bioechivalență alternativ realizat la un alt sediu (studiul O258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). După ce a evaluat studiul alternativ, CHMP a considerat că acesta susține bioechivalența medicamentelor respective cu medicamentul de referință Zinnat.

Riluzol

Pentru medicamentul care conține riluzol afectat de această evaluare (Riluzole Alkem), deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat o serie de date comparative privind dizolvarea pentru a susține că, deoarece profilurile de dizolvare ale cefuroximei și riluzolului în mai multe medii sunt similare cu cele ale produselor de referință, probabilitatea ca produsele să fie bioechivalente este mare. CHMP a analizat aceste date, însă nu se poate exprima o concluzie privind bioechivalența din simpla comparare a profilurilor de dizolvare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat și un raport de expertiză care conținea o reevaluare a studiului de bioechivalență inițial realizat de Alkem și concluziona că nu au fost observate anomalii în ceea ce privește datele ECG. Având în vedere constatările inspecției și concluzia că a existat o neconformitate a întregului sistem de management al calității în vigoare la sediul respectiv, chiar dacă datele ECG pentru acest studiu specific nu prezintă anomalii, nu au putut fi excluse deficiențe grave în alte elemente ale studiului și nu toate datele generate la acest sediu în perioada cuprinsă între martie 2013 și martie 2015 pot fi considerate de încredere.

În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date pentru a demonstra că medicamentele de referință din SUA și Australia sunt similare cu medicamentul de referință autorizat în UE și că din studiile de bioechivalență care au comparat produsul generic riluzol examinat cu medicamentele originale din SUA și Australia a rezultat bioechivalența lor, prin urmare este foarte probabil ca produsul să fie bioechivalent și cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Au fost analizate argumentele deținătorului autorizației de punere pe piață, inclusiv rezultatele studiilor cu medicamentele originale din SUA și Australia, și s-a considerat că datele prezentate nu îndeplinesc obligația de a demonstra bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE, conform articolului 10 din Directiva 2001/83/CE. Prin urmare, CHMP a concluzionat că nu a fost stabilită bioechivalența Riluzole Alkem cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Ibuprofen

Solicitantul pentru medicamentul care conține ibuprofen afectat de această evaluare (Ibuprofen Orion) nu a prezentat date alternative pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE. Prin urmare, bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE nu este stabilită.

Concluzii

În absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE, cerințele articolului 10 din Directiva 2001/83/CE nu pot fi considerate ca fiind îndeplinite, eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate nu pot fi stabilite, prin urmare raportul beneficiu-risc pentru aceste medicamente nu poate fi considerat favorabil.

În consecință, CHMP recomandă suspendarea autorizației de punere pe piață pentru Riluzole Alkem.

În ceea ce privește cererea de autorizație de punere pe piață pentru Ibuprofen Orion, CHMP consideră că solicitantul nu a stabilit bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE și, prin urmare, în prezent cererea de autorizație de punere pe piață nu satisface criteriile de autorizare.

Au fost prezentate date alternative pentru a demonstra bioechivalența Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka și Cefuroxime Ingen Pharma cu un medicament de referință autorizat în UE. După evaluarea datelor alternative, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru Cefuroxime Alkem și Cefuroxime Krka și, în ceea ce privește cererea de autorizație de punere pe piață pentru Cefuroxime Ingen Pharma, concluzionează că, prin folosirea datelor alternative, a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- comitetul 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 la Alkem Laboratories Limited în perioada cuprinsă între martie 2013 și martie 2015;
- comitetul a evaluat toate datele și informațiile disponibile furnizate de deținători/solicitanții autorizațiilor de punere pe piață, precum și informațiile furnizate de Alkem Laboratories;
- comitetul 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 se consideră a fi nefavorabil pentru:
 - medicamentele autorizate pentru care au fost prezentate date de bioechivalență alternative sau o justificare pe care CHMP le-a considerat ca fiind insuficiente pentru a stabili bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IB);
 - cererile de autorizație de punere pe piață pentru care nu au fost prezentate date de bioechivalență alternative sau o justificare (anexa IB);
- comitetul 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 date alternative care permit 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 a medicamentelor 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) 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 este considerat nefavorabil.

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

- b. Cererile de autorizație 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 satisfac criteriile de autorizare, 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 este considerat nefavorabil.
- c. Autorizațiile de punere pe piață a medicamentelor 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 autorizație de punere pe piață enumerate în anexa IA.

Condițiile impuse pentru ridicarea suspendării autorizației de punere pe piață sunt prevăzute în secțiunea 4 a prezentului raport.