

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## **Conclusioni scientifiche**

Il Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), l'istituto federale tedesco per i farmaci e i dispositivi medici, e l'Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), l'ispettorato per la salute pubblica del ministero della Salute dei Paesi Bassi, hanno eseguito, tra il 9 e il 12 marzo 2015, un'ispezione congiunta di buona pratica clinica (GCP) presso l'Alkem Laboratories Limited, dipartimento Bioequivalenza, C-17/7, zona industriale MIDC, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, India (Documenti di riferimento per l'ispezione: BfArM: 2015 03 D / 2015\_05\_D, NL: VGR-1005124). Sono state sottoposte a ispezione tre sperimentazioni di bioequivalenza, due condotte nel 2013 e una nel 2014.

I risultati di tale ispezione sollevano dubbi sull'affidabilità dei dati emersi dagli studi di bioequivalenza, condotti tra il 2013 e il 2014 presso la struttura ispezionata. In due differenti sperimentazioni condotte nel 2013 e nel 2014 presso tale struttura, è stata deliberatamente fornita un'errata rappresentazione dei dati. Tale circostanza non è stata né evitata né rilevata dal sistema di gestione della qualità in atto in tale periodo presso la struttura in questione. Nella struttura era operativo un sistema generale di gestione della qualità che comprendeva un'unità di assicurazione della qualità, responsabile degli aspetti clinici e bioanalitici della sperimentazione, che faceva capo all'amministratore delegato della struttura.

Poiché il sistema di gestione della qualità copriva tutti gli aspetti della sperimentazione e la struttura stessa ha rilevato e ammesso una carenza del sistema relativa, in modo particolare, ai monitoraggi ECG, tale sistema è stato considerato insufficiente dal BfArM e non si possono escludere gravi carenze in altri settori della sperimentazione, anche se non rilevate.

Pertanto, il BfArM ha ritenuto che ciò andasse a inficiare l'attendibilità dei dati (clinici e bioanalitici) prodotti dalla struttura nel periodo compreso tra l'inizio del primo studio, nel marzo 2013, e la data in cui ha avuto luogo l'ispezione, nel marzo 2015. Considerato che le azioni correttive e preventive (CAPA) sono state attuate solo dopo l'ispezione, si deve difatti presumere che le carenze critiche non potessero nel frattempo essere rilevate dal sistema di gestione della qualità in essere presso la struttura.

In considerazione degli elementi sopra descritti, il BfArM ha ritenuto necessario intervenire a livello dell'UE. L'8 marzo 2016 il BfArM ha intrapreso un atto di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/UE e ha chiesto al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare l'impatto potenziale di questi risultati sul rapporto rischio/beneficio delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio e dei medicinali autorizzati, sulla base delle sperimentazioni pertinenti eseguite tra il marzo 2013 e il marzo 2015 presso la struttura ispezionata, e di pubblicare una raccomandazione in merito alla necessità di mantenere, modificare, sospendere o revocare tali autorizzazioni all'immissione in commercio.

### **Sintesi generale della valutazione scientifica**

Nel caso in cui la bioequivalenza non sia stata dimostrata, la sicurezza e l'efficacia non possono essere estrapolate dal medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e applicate al medicinale generico, poiché la biodisponibilità del principio attivo potrebbe differire tra i due medicinali. 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 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 potenziale riduzione dell'efficacia, ritardo o addirittura assenza dell'effetto terapeutico.

Tenuto conto di quanto detto finora, il rapporto rischio/beneficio dei medicinali per i quali non sia stata dimostrata la bioequivalenza non può essere considerato positivo, poiché non si può escludere l'eventualità di problematiche relative alla sicurezza/tollerabilità o all'efficacia.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno sostenuto che i dati di farmacovigilanza acquisiti in merito ai propri medicinali non hanno palesato alcun problema imputabile alla mancata bioequivalenza, come per esempio ridotta efficacia o peggioramento del profilo di sicurezza e tollerabilità. Tuttavia, il CHMP ritiene che la mancata individuazione di segnali di farmacovigilanza non fornisca una garanzia sufficiente, poiché non è stabilito che le attività di farmacovigilanza possano essere concepite per rilevare tale segnale.

È stato evidenziato che tutte le CAPA concordate dopo l'ispezione BfArM/IGZ sono state attuate (per osservazioni critiche) o si è preso l'impegno di attuarle (per altre osservazioni). Anche una successiva ispezione dell'MHRA, nel marzo 2016, ha avuto come esito un'osservazione critica e due osservazioni maggiori, per le quali le CAPA sono state già concordate con gli ispettori. Sebbene l'Alkem abbia accettato le CAPA e si sia impegnata ad attuarle a seguito dell'ispezione congiunta di buona pratica clinica (GCP) del marzo 2015, il fatto che una seconda ispezione condotta nel marzo 2016 dall'MHRA abbia individuato osservazioni critiche/maggiori riferite al periodo di interesse dimostra ulteriormente che il sistema di gestione della qualità in atto durante il periodo interessato dall'ispezione fosse inferiore agli standard. I dati prodotti presso la struttura possono perciò essere considerati non affidabili allo scopo di stabilire la bioequivalenza tra il medicinale generico e il medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

#### Cefuroxima

Per i medicinali contenenti cefuroxima interessati da questa revisione (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka e Cefuroxime Ingen Pharma), la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE è stata dimostrata sulla base di uno studio di bioequivalenza alternativo, condotto in una differente struttura (studio 0258-16, Lambda Therapeutic Research Inc.). Dopo aver valutato lo studio alternativo, il CHMP ha ritenuto che esso supporti la bioequivalenza di questi medicinali rispetto al medicinale di riferimento Zinnat.

#### Riluzolo

Per i medicinali contenenti riluzolo interessati da questa revisione (Riluzole Alkem), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito alcuni dati relativi ai profili di dissoluzione comparativi per sostenere che, poiché per cefuroxima e riluzolo i profili di dissoluzione in diversi mezzi sono simili a quelli dei medicinali di riferimento, la probabilità che i medicinali siano bioequivalenti è elevata. Il CHMP ha preso in considerazione questi dati, tuttavia non è possibile trarre conclusioni sulla bioequivalenza sulla base del semplice confronto tra i profili di dissoluzione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche presentato una perizia tecnica contenente una revisione dello studio di bioequivalenza originario eseguito dalla Alkem, nel quale si attesta che non erano state osservate anomalie nei dati ECG. Sulla base dei risultati dell'ispezione e dell'attestazione di una carenza nell'intero sistema di gestione della qualità in atto nella struttura, anche se i dati ECG non mostrano anomalie per questo particolare studio, non si possono escludere gravi carenze in altri settori della sperimentazione e tutti i dati prodotti dalla struttura nel periodo che va dal marzo 2013 al marzo 2015 sono da ritenere non affidabili.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato alcuni dati allo scopo di dimostrare che i medicinali di riferimento autorizzati negli Stati Uniti e in Australia sono simili al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e che gli studi di bioequivalenza che mettono a confronto il riluzolo generico in oggetto con il medicinale originatore autorizzato negli Stati Uniti e in Australia ne

hanno decretato la bioequivalenza, pertanto è molto probabile che il medicinale sia anche bioequivalente al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

Le argomentazioni del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state esaminate, compresi i risultati degli studi riguardanti i medicinali originatori autorizzati negli Stati Uniti e in Australia; tuttavia i dati presentati non sono conformi ai requisiti per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, come previsto dall'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE. Pertanto il CHMP ha concluso che la bioequivalenza tra il medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e Riluzole Alkem non è dimostrata.

### Ibuprofene

Il richiedente per il medicinale contenente ibuprofene interessato da questa revisione (Ibuprofen Orion) non ha presentato dati alternativi per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE. Pertanto, la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE non è dimostrata.

### Conclusioni

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 può essere dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei medicinali in oggetto e pertanto il rapporto rischio/beneficio di tali medicinali non può essere ritenuto positivo.

Il CHMP ha quindi raccomandato la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Riluzole Alkem.

In riferimento alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per Ibuprofen Orion, il CHMP ritiene che essa non dimostri la bioequivalenza con il medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e che pertanto la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio attualmente non soddisfa i requisiti per l'autorizzazione.

Sono stati presentati dati alternativi per dimostrare la bioequivalenza di Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka e Cefuroxime Ingen Pharma rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE. Dopo aver valutato i dati alternativi, il CHMP raccomanda il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Cefuroxime Alkem e Cefuroxime Krka e conclude che, in riferimento alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Cefuroxime Ingen Pharma, la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE è stata dimostrata avvalendosi di dati alternativi.

### **Motivi del parere del CHMP**

Considerato che

- Il comitato 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 la Alkem Laboratories Limited nel periodo compreso tra il marzo 2013 e il marzo 2015;
- 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 dalla Alkem Laboratories;

- Il comitato ha concluso che i dati a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio/domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sono errati e che il rapporto rischio/beneficio è ritenuto non favorevole per:
  - medicinali autorizzati per cui sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o una giustificazione, ritenuti però dal CHMP insufficienti per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IB);
  - domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali non sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o 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 agli 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 i quali i dati di bioequivalenza o la giustificazione non siano stati presentati o siano stati ritenuti dal CHMP 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 non sono corretti e il rapporto rischio/beneficio 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, come pertinente, è indicata nell'allegato III;

- b. le autorizzazioni 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 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 non sono corretti e il rapporto rischio/beneficio 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 cui sia stata dimostrata la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IA) devono essere mantenute, poiché il rapporto rischio/beneficio di queste 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.

I requisiti imposti per la revoca della sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono specificati nella sezione 4 di questo rapporto.