

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## **Conclusioni scientifiche**

La bioequivalenza (BE) è necessaria per giungere alla conclusione che l'efficacia e la sicurezza di un medicinale avente un'autorizzazione all'immissione in commercio o una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio a norma dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE sono simili a quelle del medicinale di riferimento.

La Micro Therapeutic Research Labs Ltd è un'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) che svolge i test analitici e clinici degli studi di bioequivalenza, alcuni dei quali sono stati utilizzati a supporto delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali nell'UE.

A febbraio 2016, presso la Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, di Chennai, India, sono stati individuati risultati critici a seguito di ispezioni per verificare la conformità con la buona prassi clinica (GCP) da parte dell'Ufficio Federale austriaco per la sicurezza sanitaria (BASG) e dell'Ispettorato sanitario dei Paesi Bassi (IGZ).

Inoltre, è stato controllato uno studio condotto presso il sito della Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd a Coimbatore. Sia il sito di Chennai sia quello di Coimbatore seguono le stesse disposizioni.

Alla luce dei risultati critici dell'ispezione e della necessità di proteggere la salute pubblica nell'UE, diversi Stati membri hanno ritenuto che sia 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 tra giugno 2012 e giugno 2016, nonché delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) pendenti che includono detti studi.

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 prodotti o in merito all'approvazione delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica**

I risultati delle ispezioni del BASG e dell'IGZ sollevano seri dubbi sull'adeguatezza del sistema di gestione della qualità attuato presso la Micro Therapeutics Research LTd, in India. I dati provenienti dagli studi di bioequivalenza, presentati alle autorità competenti al fine di dimostrare la bioequivalenza dei medicinali con il loro medicinale di riferimento, sono considerati inaffidabili. Pertanto, la bioequivalenza di questi prodotti non è stata dimostrata.

Sulla base dei dati presentati durante la procedura, i medicinali Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg compresse rivestite con film; Memantine Pharmascope 10 mg e 20 mg; Memantine DAWA 10 mg e 20 mg; Morysa 10 mg e 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg e 5 mg compresse; il CHMP ha concluso che la bioequivalenza è stata dimostrata rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e ha raccomandato il mantenimento di tali autorizzazioni all'immissione in commercio. Per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di Hydrokortison Alternova (Orifarm) e Hydrokortison BBS, il CHMP è giunto alla conclusione che lo Stato membro o gli Stati membri dovranno valutare se il collegamento tra il prodotto proposto e i medicinali descritti in letteratura ai sensi dell'allegato I della direttiva 2001/83/CE sia sufficientemente accertato poiché le domande riguardano l'articolo 10 bis della direttiva 2001/83/CE («Impiego ben consolidato»).

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 non può essere ritenuto positivo. Il CHMP ha raccomandato pertanto la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i restanti medicinali interessati dalla presente procedura di deferimento, poiché la bioequivalenza rispetto ai medicinali di riferimento autorizzati nell'UE non è stata dimostrata.

Inoltre, il comitato raccomanda di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate, a meno che il medicinale non sia considerato critico dalle rispettive autorità nazionali competenti.

Un medicinale autorizzato può essere considerato critico dagli Stati membri dell'UE sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nei rispettivi Stati membri dell'UE e, se opportuno, la natura della malattia da trattare.

Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale considerato critico, la sospensione può essere rimandata negli Stati membri dell'UE pertinenti per un periodo non superiore a ventiquattro (24) mesi dalla decisione della Commissione. Qualora durante questo periodo lo Stato membro o gli Stati membri dell'UE ritengano un medicinale non più critico, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessata.

Per quanto riguarda tutte le altre domande di autorizzazione all'immissione in commercio soggette a tale deferimento, 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 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 Micro Therapeutic Research Labs Limited nel periodo compreso tra giugno 2012 e giugno 2016;
- 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 Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- Il comitato ha concluso che le informazioni a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio e delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio sono errate e che il rapporto rischi/benefici è ritenuto non favorevole per:
  - medicinali autorizzati per cui sono stati presentati dati alternativi o una giustificazione, ritenuti però dal CHMP insufficienti per dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE;
  - domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali non sono stati presentati dati alternativi o una giustificazione.
- Il comitato ha concluso che, per le autorizzazioni all'immissione in commercio e per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio, in cui esistevano dati alternativi per stabilire la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, il rapporto rischi/benefici è ritenuto favorevole.

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, poiché le informazioni a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono errate 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.

Alcuni di questi medicinali possono essere considerati critici dai singoli Stati membri dell'UE sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica 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. Laddove, sulla base di questi criteri, le pertinenti autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE ritengano che un medicinale sia critico, la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate può essere rimandata per il periodo durante il quale il medicinale è ritenuto critico. Questo periodo di rinvio non dovrà superare i ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione. Qualora durante questo periodo lo Stato membro o gli Stati membri dell'UE ritengano un medicinale non più critico, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate. 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.

Per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve dimostrare i dati di bioequivalenza rispetto a un medicinale di riferimento valido autorizzato nell'UE in base ai dati pertinenti, conformemente alle prescrizioni di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE (ad es. uno studio di bioequivalenza condotto rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE).

- b. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali i dati 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 non soddisfano i requisiti per l'autorizzazione, poiché le informazioni a supporto delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono corrette 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 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 del parere del CHMP.