

**Anexo II**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Entre 29 de setembro de 2015 e 9 de outubro de 2015, a agência dos alimentos e dos medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration – FDA*) efetuou uma inspeção das Boas Práticas Clínicas (BPC) na unidade bioanalítica Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15<sup>th</sup> Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Índia.

A inspeção detetou casos significativos de má conduta, incluindo a substituição e a manipulação de amostras dos participantes nos estudos. Os resultados descritos durante esta inspeção levantam sérias dúvidas em relação à fiabilidade dos dados dos estudos de bioequivalência (partes clínica e bioanalítica) gerados nessa instituição. Por conseguinte, a FDA concluiu que os estudos clínicos e bioanalíticos realizados pela Semler Research Private Limited em Bangalore, Índia, não são aceitáveis em resultado das preocupações relativas à integridade dos dados<sup>1</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) também inspecionou a mesma unidade bioanalítica e a unidade clínica Semler localizada em PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Índia, entre 27 e 31 de janeiro de 2015, e efetuou uma inspeção de seguimento entre 2 e 5 de dezembro de 2015 para verificar a conformidade com as BPL e as BPC. As inspeções revelaram desvios críticos e importantes que levaram à publicação de uma nota de preocupação da OMS<sup>2</sup>. A OMS concluiu que os resultados indicam a existência de um desvio geral ou sistemático em relação aos padrões de qualidade comumente aceites e não podem ser atribuídos a uma só pessoa ou duas que trabalhem fora do sistema de gestão da qualidade. Tendo isto por base, a equipa de pré-qualificação (EPQ) da OMS recomendou uma paragem imediata de todas as submissões de dossiês baseados no todo ou em parte no envolvimento da Semler até que se tenha verificado que os problemas subjacentes foram adequadamente resolvidos.

Os resultados das inspeções da FDA e da OMS levantam preocupações sérias relacionadas com a adequabilidade do sistema de gestão da qualidade nestas unidades e, conseqüentemente, com a fiabilidade dos dados submetidos em pedidos de autorizações de introdução no mercado submetidos nos Estados-Membros da União Europeia (UE).

Face aos resultados descritos supra e à necessidade de proteger a saúde pública na UE, o Reino Unido, a Alemanha, a Espanha, os Países Baixos e a Dinamarca consideraram que é do interesse da União remeter o assunto para o CHMP e solicitar que avalie o impacto dos resultados supracitados na relação risco-benefício dos medicamentos que foram autorizados pelos Estados-Membros com base em ensaios relevantes efetuados nesses locais e também na dos pedidos de autorização de introdução no mercado (pedidos de AIM) pendentes.

Em particular, foi pedido ao CHMP que desse o seu parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente a se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

### Resumo da avaliação científica

Os resultados das inspeções da FDA e da OMS levantam preocupações sérias relacionadas com a adequabilidade do sistema de gestão da qualidade em vigor nas unidades Semler JP Nagar e Sakar Nagar. Os dados de todos os estudos de bioequivalência efetuados na Semler Research Private Limited em Bangalore, Índia, e submetidos às Autoridades Competentes para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos com o seu originador são considerados não fiáveis. Por conseguinte, para esses medicamentos, a bioequivalência não está estabelecida.

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

<sup>2</sup> [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/NOC/2016/NOC\\_Semler12April2016.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf)

Para um medicamento com uma autorização de introdução no mercado ou um pedido de autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, na sua última redação, a bioequivalência é crucial para concluir que a eficácia e a segurança são semelhantes às do medicamento de referência.

Nos casos em que a bioequivalência não está estabelecida, não é possível extrapolar a segurança e a eficácia do medicamento de referência da UE para o medicamento genérico, pois a biodisponibilidade da substância ativa poderá diferir entre os dois medicamentos. Se a biodisponibilidade do medicamento genérico for superior à biodisponibilidade do medicamento de referência, isso poderá resultar numa exposição dos doentes à substância ativa superior à pretendida, o que pode levar a um aumento da incidência ou da gravidade dos efeitos adversos. Se a biodisponibilidade do medicamento genérico for inferior à biodisponibilidade do medicamento de referência, isso poderá resultar numa exposição dos doentes à substância ativa inferior à pretendida, o que pode levar a uma diminuição da eficácia, a um atraso ou mesmo à ausência do efeito terapêutico.

Por conseguinte, para os medicamentos autorizados ou os que procuram uma autorização de introdução no mercado com base em dados gerados na Semler, a bioequivalência não está estabelecida e a relação risco-benefício não pode ser considerada positiva, dado que não se pode excluir a possibilidade de problemas de segurança/tolerabilidade ou eficácia.

Na sua própria investigação e análise dos estudos em causa pela inspeção da FDA e também na sua investigação de anomalias ou padrões semelhantes noutros estudos, a Semler não encontrou provas conclusivas de manipulação, substituição ou diluição inapropriada de dados. Foram propostas ou já foram implementadas várias ações corretivas e preventivas (CAPA) para resolver os problemas detetados nas inspeções da FDA e da OMS.

Contudo, nenhuma CAPA implementada após as inspeções da FDA e da OMS consegue corrigir retrospectivamente as falhas do sistema de qualidade observadas durante estas duas inspeções. Por conseguinte, a bioequivalência dos medicamentos afetados por este procedimento tem de ser estabelecida utilizando dados alternativos.

Para os medicamentos para os quais não estão disponíveis dados alternativos para estabelecer a bioequivalência com um medicamento de referência da UE, os principais argumentos apresentados pelos titulares das AIM/requerentes foram os seguintes:

- A reanálise e as auditorias dos dados relativos a estudos específicos não apontaram para nenhuma irregularidade. Face às falhas do sistema de gestão da qualidade em vigor nas unidades envolvidas, os resultados e os controlos da integridade dos dados de estudos individuais pelos titulares das AIM não conseguem tornar os estudos de bioequivalência efetuados na Semler Research Center aceitáveis como base para uma autorização de introdução no mercado.
- Nalguns casos, os titulares das AIM referiram que apenas determinadas partes do estudo tinham sido realizadas na Semler, tendo as tarefas remanescentes sido realizadas num local diferente. Isto não altera o facto de quaisquer dados gerados na Semler serem considerados não fiáveis e, por conseguinte, não poderem ser utilizados para demonstrar a bioequivalência.
- Os dados de farmacovigilância relativos a medicamentos específicos incluídos neste procedimento não indicaram nenhum problema que possa ser atribuído à inexistência de bioequivalência, tal como eficácia reduzida ou segurança e tolerabilidade agravadas. Contudo, as atividades de farmacovigilância podem não ter a capacidade de detetar um sinal respeitante à eficácia ou à segurança e tolerabilidade, pelo que o CHMP considera que a ausência de qualquer sinal de farmacovigilância não oferece garantia suficiente para concluir sobre uma

relação risco-benefício positiva na ausência de demonstração de bioequivalência com o medicamento de referência da UE.

- Nalguns casos, foi assinalado que os medicamentos que contêm certas substâncias ativas poderão ser elegíveis para biodispensa. Contudo, não foi submetido nenhum pedido formal e a informação detalhada necessária para avaliar a adequação de uma biodispensa não foi disponibilizada pelos titulares das AIM/requerentes.
- Para alguns medicamentos, poderão estar disponíveis resultados dos dados de bioequivalência utilizando medicamentos de referência que não os da UE. Nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, esses dados não são aceitáveis para sustentar uma relação risco-benefício positiva para os medicamentos em causa e não podem substituir o requisito de demonstrar a bioequivalência entre o medicamento experimental e um medicamento de referência da UE adequado.

Foram submetidos dados alternativos para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos que contêm abacavir/lamivudina com um medicamento de referência da UE. Tendo avaliado os dados alternativos, o CHMP recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm abacavir/lamivudina (anexo IA) e conclui que, relativamente aos pedidos de autorização de introdução no mercado dos medicamentos que contêm abacavir/lamivudina, a bioequivalência foi demonstrada relativamente ao medicamento de referência da UE com base nos dados alternativos.

Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, não é possível considerar satisfeitos os requisitos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não é possível estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos em causa e, portanto, a relação risco-benefício destes medicamentos não pode ser considerada positiva. Por conseguinte, o CHMP recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado de todos os medicamentos remanescentes afetados por este procedimento de consulta (anexo IB), pois a bioequivalência em relação aos medicamentos de referência da UE não foi demonstrada. O Comité recomenda a suspensão dessas autorizações de introdução no mercado (anexo IB) a menos que o medicamento seja considerado crítico pelas autoridades competentes nacionais relevantes. Relativamente à(s) autorização(ões) de introdução no mercado de um medicamento considerado crítico, a suspensão poderá ser adiada no(s) Estado(s)-Membro(s) da UE relevante(s) por um período que não deverá exceder vinte e quatro meses a partir da data da Decisão da Comissão. Se, durante esse período, o(s) Estado(s)-Membro(s) da UE considerar(em) que um medicamento já não é crítico, a suspensão da autorização de introdução no mercado em causa é aplicável.

Para esses medicamentos considerados críticos pelos Estados-Membros da UE, os titulares das autorizações de introdução no mercado devem submeter um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao medicamento de referência da UE num prazo de 12 meses após a Decisão da Comissão.

Um medicamento autorizado indicado no anexo IB poderá ser considerado crítico pelo(s) Estado(s)-Membro(s) da UE com base na avaliação da potencial necessidade médica não satisfeita, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) Estado(s)-Membro(s) da UE em causa e, conforme apropriado, a natureza da doença a ser tratada.

Para todos os outros pedidos de autorização de introdução no mercado (anexo IB), o CHMP considera que os requerentes não submeteram informação que permita estabelecer a bioequivalência com o medicamento de referência da UE, pelo que os pedidos de autorização de introdução no mercado não preenchem atualmente os critérios de autorização.

## Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O CHMP considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para as autorizações de introdução no mercado e os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos para os quais as partes clínica e/ou bioanalítica dos estudos de bioequivalência foram efetuadas na Semler, Bangalore, Índia;
- O CHMP reviu os dados disponíveis e a informação fornecida pelos titulares das AIM/requerentes, bem como a informação fornecida pela Semler Research Centre Private Ltd;
- O CHMP concluiu que os dados que sustentam a autorização de introdução no mercado/o pedido de autorização de introdução no mercado estão incorretos e que a relação risco-benefício não é considerada favorável para:
  - Os medicamentos autorizados e os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação, mas que foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (anexo IB);
  - Os medicamentos autorizados e os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação (anexo IB);
- O CHMP concluiu que, tanto para as autorizações de introdução no mercado como para os pedidos de autorização de introdução no mercado referidos no anexo IA, existiam dados alternativos para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

Por conseguinte, em conformidade com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP conclui que:

- a. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais os dados de bioequivalência ou uma justificação não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (anexo IB) devem ser suspensas, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

A condição para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado é apresentada no anexo III.

Alguns destes medicamentos autorizados poderão ser considerados críticos pelos Estados-Membros individuais da UE na avaliação da potencial necessidade médica não satisfeita, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) Estado(s)-Membro(s) da UE em causa e, conforme apropriado, a natureza da doença a ser tratada. Nos casos em que, com base nestes critérios, as autoridades competentes nacionais relevantes dos Estados-Membros da UE considerem que um medicamento é crítico, a suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado em causa poderá ser adiada durante o período em que o medicamento seja considerado crítico. Este período de adiamento não deve ser superior a vinte e quatro meses a partir da data da Decisão da Comissão. Se, durante esse período, o(s) Estado(s)-Membro(s) da UE considerar(em) que um medicamento já não é crítico, a suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado em causa é aplicável. Para esses medicamentos considerados críticos pelos Estados-Membros da UE, os titulares das

autorizações de introdução no mercado devem submeter um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao medicamento de referência da UE num prazo de 12 meses após a Decisão da Comissão.

- b. Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais os dados de bioequivalência ou uma justificação não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (anexo IB) não satisfazem os critérios de autorização, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 26.º da Diretiva 2001/83/CE.
- c. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (anexo IA) devem ser mantidas, pois a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado é considerada favorável.
- d. Foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE para os pedidos de autorização de introdução no mercado indicados no anexo IA.