

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi delle raccomandazioni di mantenimento e sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica

L'agenzia francese per i medicinali (ANSM) ha condotto un'ispezione in data 19-23 maggio 2014 (n. di riferimento dell'ispezione GCP-141001-FR) presso GVK Biosciences Private Limited, complesso commerciale Swarna Jayanthi, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India. Ai fini della presente relazione, GVK Biosciences Private Limited/Clinogent sarà di seguito denominata "GVK Bio".

I risultati seguenti sono stati riferiti nel rapporto d'ispezione francese del 2 luglio 2014, a cui GVK Bio ha risposto in data 18 luglio 2014 e nel rapporto d'ispezione finale, emesso il 21 luglio 2014: manipolazioni dei dati degli elettrocardiogrammi (ECG) sono state rilevate in ciascuna delle 9 sperimentazioni cliniche oggetto dell'ispezione dell'ANSM. Queste manipolazioni dei dati gettano dubbi sull'autenticità di tutte le altre cartelle cliniche di queste nove sperimentazioni. Sono state pertanto ritenute dall'ANSM non conformi alla buona pratica clinica (BPC) e non affidabili per corroborare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio. Le manipolazioni dei dati hanno avuto luogo almeno tra il luglio 2008 e il 2013. La natura sistematica delle manipolazioni dei dati degli ECG, il prolungato periodo durante il quale esse sono avvenute e il numero di componenti del personale coinvolti evidenziano carenze critiche nel sistema di qualità in essere presso la clinica di GVK Bio di Hyderabad. Dimostrano inoltre, da parte dei componenti dello staff di GVK Bio, una mancanza di formazione, consapevolezza e comprensione della BPC, una mancata comprensione dell'importanza dell'integrità dei dati e delle possibili conseguenze delle loro azioni, così come un'assenza di supervisione delle attività di sperimentazione clinica da parte degli sperimentatori.

La gravità delle carenze individuate e la non-conformità alla BPC presso la clinica di GVK Bio di Hyderabad sollevano dubbi in merito all'affidabilità degli studi condotti tra il 2008 e il 2014 nel centro ispezionato, nonché alla parte clinica di tutte le altre sperimentazioni di bioequivalenza eseguite prima del 2008.

La Commissione europea ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in data 4 agosto 2014. È stato chiesto al CHMP di valutare il potenziale impatto dei risultati sul rapporto rischi/benefici dei medicinali autorizzati sulla base degli studi le cui attività cliniche sono state eseguite presso il centro oggetto dell'ispezione. I medicinali interessati sono elencati nell'allegato I.

Discussioni

La procedura è stata avviata il 25 settembre 2014. Nel corso della riunione plenaria del CHMP del settembre 2014, il CHMP ha approvato un elenco di domande da sottoporre all'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) per chiarire se i risultati dovessero essere circoscritti al periodo 2008-2014, a sperimentazioni cliniche specifiche e/o ad attività cliniche specifiche presso il centro di Hyderabad.

Durante la riunione del novembre 2014, dopo la presentazione al CHMP da parte di GVK Biosciences delle risposte e delle informazioni relative alla questione, in data 22 ottobre 2014 il CHMP ha stabilito che GVK Biosciences Pvt. Ltd. non ha prodotto evidenze in grado di dimostrare la circoscrizione del problema a un determinato periodo di tempo o a sperimentazioni cliniche specifiche o a specifici individui e attività cliniche. Il CHMP ha pertanto concluso che tutti gli studi di bioequivalenza con attività cliniche condotte presso il centro di GVK Biosciences Pvt. Ltd. a Hyderabad, India, da quando GVK Biosciences Pvt. Ltd. ha iniziato queste attività nel 2004, sono ritenuti inaffidabili per corroborare il rapporto rischi/benefici dei medicinali a cui si riferiscono. Il CHMP ha perciò deciso di estendere l'ambito del riesame, includendo anche gli studi condotti tra il 2004 e il 2008. È stato approvato un elenco di domande per i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, con la richiesta di

presentare dati a dimostrazione della bioequivalenza per i relativi medicinali rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, come appropriato.

Dopo la presentazione delle risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e con la dovuta considerazione a ogni singola risposta di tali titolari, le argomentazioni e i dati sono stati classificati in tre categorie.

- Categoria 1: nessuna richiesta di esenzione dagli studi di bioequivalenza (*biowaver*) né dati per stabilire la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (eccetto gli studi di bioequivalenza condotti presso il centro di Hyderabad di GVK Biosciences)
- Categoria 2: presentata una nuova richiesta di esenzione dagli studi di bioequivalenza (*biowaver*)
- Categoria 3: presentato un nuovo studio di bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

Le discussioni sui punti sopra citati hanno avuto luogo durante la riunione plenaria del CHMP del dicembre 2014, nel corso della quale il CHMP ha approvato detta classificazione.

Considerazioni su tutti i medicinali riesaminati nel quadro della presente procedura

Se la bioequivalenza non è stabilita, la sicurezza e l'efficacia non possono essere estrapolate dal medicinale di riferimento autorizzato nell'UE al generico, poiché la biodisponibilità del principio attivo tra i due potrebbe differire. Qualora la biodisponibilità del medicinale fosse più elevata rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò produrrebbe un'esposizione dei pazienti al principio attivo superiore a quella prevista, con potenziale aumento dell'incidenza o della severità degli effetti avversi. Qualora la biodisponibilità del medicinale fosse più bassa rispetto alla biodisponibilità del medicinale di riferimento, ciò produrrebbe un'esposizione dei pazienti al principio attivo inferiore a quella prevista, comportando una potenziale riduzione dell'efficacia, un ritardo o addirittura l'assenza di efficacia terapeutica.

Tenendo conto di quanto sopra esposto, il rapporto rischi/benefici del medicinale per cui la bioequivalenza non sia stabilita non è positivo, non potendo escludersi l'insorgere di problemi di sicurezza/tollerabilità o di efficacia.

Oltre agli studi presentati, alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno evidenziato che certe verifiche e ispezioni con esito positivo erano state condotte presso la struttura della GVK Biosciences Pvt. Ltd. di Hyderabad, India, e hanno sostenuto che, in considerazione di ciò, si potesse fare affidamento sugli studi di bioequivalenza condotti presso tale centro come sufficienti per corroborare un'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, alla luce della natura, della gravità e dell'entità dei risultati di BPC individuati nell'ispezione dell'ANSM del maggio 2014, queste argomentazioni non dimostrano l'affidabilità di tali studi. Anzi, le verifiche e ispezioni citate, incluse quelle eseguite presso il centro dopo i risultati di BPC dell'ispezione dell'ANSM, non forniscono una rassicurazione sufficiente, perché potrebbero non avere rilevato gravi violazioni della BPC, ancorché presenti. Pertanto, il CHMP non può escludere oltre il ragionevole dubbio che violazioni critiche della BPC presso il centro abbiano influito sui suddetti studi. Il CHMP è quindi del parere che non si possa fare affidamento sugli studi per stabilire la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

La plausibilità dei risultati e i controlli dell'integrità dei dati da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono stati ritenuti sufficienti per stabilire la bioequivalenza sulla base degli studi eseguiti presso il centro di GVK Bio di Hyderabad e pertanto non sono accettabili come base per un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno inoltre sostenuto che i dati di farmacovigilanza raccolti in merito ai rispettivi medicinali non hanno indicato alcun problema imputabile alla non-bioequivalenza, quali minore efficacia o riduzione della sicurezza e della 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.

Alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito risultati derivati dai dati di bioequivalenza utilizzando medicinali di riferimento non autorizzati nell'UE. Secondo l'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE, deve essere stabilita la bioequivalenza rispetto a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, pertanto i succitati studi non possono ritenersi soddisfare i criteri di cui all'articolo 10.

Alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato dati di bioequivalenza derivati da uno studio associato a risultati di BPC critici, irrisolti. Il CHMP ha concluso che i risultati di BPC critici non consentissero di fare affidamento su tali studi per stabilire la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

Medicinali della categoria 1

La categoria comprende i medicinali per i quali i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno fornito alcuna richiesta di esenzione dagli studi di bioequivalenza (*biowaver*) né alcuno studio di bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE generato in una struttura diversa da quella di GVK Biosciences Pvt. Ltd. a Hyderabad, India, o per i quali i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non abbiano fornito una risposta. Ciononostante, molti titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato varie dichiarazioni, come descritto nella sezione precedente, riguardo al rapporto rischi/benefici dei medicinali. Tali dichiarazioni sono state attentamente valutate.

In conclusione, in assenza di una dimostrazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, il CHMP ha concluso che l'efficacia e la sicurezza del medicinale di categoria 1 interessato non possono essere stabilite e, pertanto, che il rapporto rischi/benefici non può ritenersi positivo.

Medicinali della categoria 2

Questa categoria comprende i medicinali per i quali i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato una richiesta di esenzione dagli studi di bioequivalenza, ossia una dichiarazione di soddisfare i criteri di un *biowaiver* basato sul sistema di classificazione biofarmaceutico (*Biopharmaceutics Classification System*, BCS), descritto nell'appendice III della linea guida sull'indagine di bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98), per stabilire la bioequivalenza con un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

Per i medicinali di cui all'allegato IA contenenti levetiracetam, levocetirizina e metoclopramide, il CHMP ritiene che la richiesta di *biowaiver* sia accettabile. La bioequivalenza è quindi stabilita e il rapporto rischi/benefici per questi medicinali rimane positivo. Il CHMP raccomanda perciò il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

Per i restanti medicinali nella categoria 2 (ossia i medicinali dell'allegato IB contenenti donepezil), sono state sollevate le questioni seguenti, che precludono l'accertamento della bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE:

- impossibilità di escludere l'assorbimento attraverso il cavo orale per una formulazione orodispersibile
- Differenze nella composizione – il prodotto in esame contiene eccipienti critici che possono influire sul profilo farmacocinetico del medicinale (assorbimento).

In assenza di una dimostrazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, l'efficacia e la sicurezza di questi medicinali non possono essere stabilite e, pertanto, il rapporto rischi/benefici non può ritenersi positivo. Il CHMP raccomanda quindi la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

Medicinali della categoria 3

Questa categoria comprende i medicinali per i quali i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito i dati di studi di bioequivalenza al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE diversi da quello presso il centro di GVK Biosciences Pvt. Ltd. a Hyderabad, India.

Per i seguenti medicinali nella categoria 3 (medicinali di cui all'allegato IA contenenti bendroflumetiazide, bosentan, fexofenadina, lansoprazolo, nebivololo e venlafaxina), il CHMP è del parere che i risultati delle sperimentazioni fornite stabiliscano la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE. Il rapporto rischi/benefici per questi medicinali rimane quindi positivo. Il CHMP raccomanda perciò il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

Per i restanti medicinali nella categoria 3 (i medicinali di cui all'allegato IB contenenti clindamicina, esomeprazolo, fenossimetilpenicillina, trimetazidina), le questioni che precludono l'accertamento della bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE concernono quanto segue:

- l'identità del prodotto in esame, nello studio con il medicinale autorizzato (in commercio), non è chiara;
- manca la relazione completa dello studio di bioequivalenza, essendo stata presentata solo una sinossi dello studio;
- il medicinale di riferimento non è autorizzato nell'UE;
- manca lo studio allo stato stazionario per un medicinale a rilascio modificato;
- manca lo studio a dose singola per un medicinale a rilascio modificato;
- è stata presentata solo una sinossi dello studio pilota;
- il prodotto in esame era scaduto al momento dello studio;
- manca la relazione bioanalitica completa;
- un *biowaiver* per un dosaggio più basso non è accettabile, poiché non sono stati presentati i dati di dissoluzione comparativi secondo la linea guida sulla bioequivalenza.

In seguito alla valutazione, il CHMP ha osservato che i medicinali contenenti pravastatina dovessero essere esclusi da questa procedura poiché esulano dall'ambito della stessa.

Rapporto rischi/benefici

Tenendo conto della relazione d'ispezione dell'ANSM, dei dati disponibili e di tutte le argomentazioni presentate nelle risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha concluso che, in assenza di una dimostrazione della bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del medicinale interessato non possono essere stabilite.

Infatti, laddove la bioequivalenza non sia stabilita, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità non possono essere estrapolate dal medicinale di riferimento al medicinale generico, poiché la biodisponibilità del principio attivo tra i due potrebbe differire. Qualora la biodisponibilità del medicinale fosse più elevata rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò produrrebbe un'esposizione dei pazienti al principio attivo superiore a quella prevista, con potenziale aumento dell'incidenza o della severità degli effetti avversi. Qualora la biodisponibilità del medicinale fosse più bassa rispetto a quella del medicinale di riferimento, ciò produrrebbe un'esposizione dei pazienti al principio attivo inferiore a quella prevista, con potenziale riduzione dell'efficacia, ritardo o addirittura assenza di efficacia terapeutica. Alla luce di

queste incertezze e dei conseguenti potenziali problemi di efficacia, sicurezza e tollerabilità, il rapporto rischi/benefici dei medicinali interessati non è positivo.

Le conclusioni seguenti sono state adottate dal CHMP di conseguenza, sulla base della valutazione delle risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dopo debita considerazione di tutte le argomentazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

- per i medicinali (allegato IA) per i quali studi di bioequivalenza diversi da quello(i) eseguito(i) presso il centro GVK Biosciences di Hyderabad o dichiarazioni che i medicinali soddisfano i criteri di un *biowaiver* basato sul sistema di classificazione biofarmaceutico (BCS), descritto nell'appendice III della linea guida sull'indagine di bioequivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98), sono stati presentati, valutati e considerati positivi dal CHMP (ossia i medicinali contenenti bendroflumetiazide, bosentan, fexofenadina, lansoprazolo, levetiracetam, levocetirizina, metoclopramide, nebivololo e venlafaxina), il CHMP è del parere che la bioequivalenza sia stata stabilita.

Il rapporto rischi/benefici per i medicinali dell'allegato IA rimane positivo e il CHMP raccomanda quindi il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

- Con riferimento ai medicinali (allegato IB) per i quali i dati di bioequivalenza non sono stati presentati o sono stati giudicati dal CHMP insufficienti a corroborare un rapporto rischi/benefici positivo dei medicinali interessati, il CHMP ritiene che la bioequivalenza con un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE non sia stata stabilita e ha concluso pertanto che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono corretti e che il rapporto rischi/benefici dei medicinali interessati non è positivo, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.

Il comitato raccomanda quindi di sospendere queste autorizzazioni all'immissione in commercio (allegato IB), a meno che il medicinale non sia considerato critico dalle rispettive autorità nazionali competenti. Per l'autorizzazione o le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale considerato critico, la sospensione può essere rimandata nello Stato membro o negli Stati membri pertinenti per un periodo non superiore a ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione. Qualora durante questo periodo lo Stato membro o gli Stati membri ritengano un medicinale non più critico, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessata.

Per questi medicinali ritenuti critici dagli Stati membri, 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.

Un medicinale incluso nell'allegato IB può essere considerato critico dallo Stato membro o dagli Stati membri 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.

Per le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui si raccomanda la sospensione, il CHMP ha concluso che la sospensione può essere revocata quando la bioequivalenza a un medicinale di riferimento dell'UE sia stata stabilita sulla base di uno studio di bioequivalenza condotto rispetto a quest'ultimo medicinale.

Procedura di riesame

A seguito dell'adozione del parere del CHMP nella sua riunione del gennaio 2015, i seguenti titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno inviato una richiesta di riesame:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma e Labesfal Genéricos (per alendronato);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG e Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (per irbesartan idroclorotiazide e irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd e betapharm Arzneimittel GmbH (per dipiridamolo e levetiracetam);
4. Neo Balkanika (per nebivololo);
5. Genericon Pharma Austria (per nebivololo).

A corredo della richiesta di riesame, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato motivazioni per sostenere che il rapporto rischi/benefici dei loro medicinali sottoposti a sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio è positivo. Le motivazioni presentate sono state prese in esame e valutate dal CHMP.

Le conclusioni del CHMP sui punti sollevati nelle motivazioni dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono riportate di seguito.

- **Richiesta di riesame per alendronato:**

Importanza della terapia con alendronato per i pazienti: i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio difendono l'importanza della terapia con alendronato per i pazienti e della disponibilità continua del medicinale per la tutela della salute pubblica.

È riconosciuto che alendronato occupa un posto importante nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Tuttavia, la prescrizione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sospese può essere trasferita a un altro generico o al medicinale innovatore di marca. Inoltre, si fa riferimento al parere del CHMP, secondo cui i singoli Stati membri possono giudicare "critici" i medicinali 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 ritengano che un medicinale sia critico, la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate può essere rimandata del periodo per il quale il medicinale è ritenuto critico (periodo che non può superare i ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione).

Il CHMP è del parere che questa argomentazione non sostituisca la necessità di stabilire la bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, al fine di decretare positivo il rapporto rischi/benefici dei medicinali interessati.

Non tutte le fasi dello studio sono state eseguite presso GVK Bio: per la presentazione originaria, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio aveva condotto uno studio di bioequivalenza, confrontando il suo medicinale in esame, alendronato sodico 70 mg compresse, con il medicinale innovatore europeo, Fosamax 70 mg compresse, in soggetti umani sani, adulti, di sesso maschile, in condizioni di digiuno. La fase clinica era stata condotta presso GVK Bio, mentre le fasi bioanalitica, farmacocinetica e statistica dello studio erano state eseguite da un'altra CRO.

Erano emersi risultati gravi presso il centro clinico in cui era stato eseguito lo studio e, alla luce della gravità delle carenze individuate, i dati ottenuti presso il centro clinico non sono ritenuti affidabili dal

CHMP. Il CHMP è quindi del parere che l'analisi dei campioni di plasma presso un'altra CRO non possa superare il fatto che i dati generati sono inaffidabili.

Il CHMP ritiene che l'argomentazione presentata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sostituisca la necessità di stabilire la bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, al fine di decretare positivo il rapporto rischi/benefici dei medicinali interessati, e che pertanto debba essere respinta.

Presentazione di nuovi dati scientifici: i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno informato il CHMP di avere avviato le attività per un nuovo studio di bioequivalenza. Si è preso nota dell'informazione ma, non essendo stati presentati i dati di questo studio di bioequivalenza nell'ambito della procedura di cui all'articolo 31, tale informazione non è stata considerata nel riesame.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve comunque stabilire la bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE, al fine di decretare positivo il rapporto rischi/benefici dei medicinali interessati.

Esperienza successiva all'immissione in commercio: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio difende la lunga esperienza post-marketing, di quasi sette anni, per le formulazioni contenenti acido alendronico.

Il CHMP ha osservato che i dati di farmacovigilanza riferiti alle autorità competenti non hanno indicato alcun problema imputabile alla non-bioequivalenza, quali minore efficacia o riduzione della sicurezza e della tollerabilità. Tuttavia, Il CHMP ritiene probabile che le attività di farmacovigilanza non abbiano avuto la capacità di rilevare un segnale con riferimento all'efficacia o sicurezza e tollerabilità, e la mancanza di un segnale di farmacovigilanza non offre sufficiente rassicurazione per ritenere positivo il rapporto rischi/benefici, in assenza di una dimostrata bioequivalenza al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

Infine, si nota che la bioequivalenza per un medicinale generico deve essere comprovata in accordo con i criteri stabiliti nell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE e nella linea guida sull'indagine di bioequivalenza.

Per i motivi sopra citati, la mancanza di una prova di bioequivalenza non può essere sostituita con i dati sull'esperienza post-immissione in commercio.

- **Richiesta di riesame per irbesartan e irbesartan idroclorotiazide:**

Bioequivalenza stabilita rispetto a un medicinale di riferimento non autorizzato nell'UE per irbesartan: per il dossier dell'autorizzazione all'immissione in commercio di irbesartan 75, 150 e 300 mg compresse, è stato condotto lo studio di bioequivalenza seguente: studio di bioequivalenza per irbesartan compresse rivestite con film utilizzando il dosaggio da 300 mg, rispetto al medicinale di riferimento UE APROVEL 300 mg compresse rivestite con film. Successivamente, per la presentazione del dossier per il generico australiano, era stato eseguito uno studio di bioequivalenza utilizzando irbesartan compresse rivestite con film 300 mg rispetto al medicinale di riferimento in Australia AVAPRO 300 mg compresse rivestite con film, reperito sul mercato australiano.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene che i dati ottenuti nello studio australiano siano validi anche per l'UE. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene che, nell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE, vi sia un "margine di interpretazione" e che non si menzioni specificatamente l'obbligo di utilizzare un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE. Secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ciò viene citato solo nella linea guida sull'indagine di bioequivalenza. Infine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio afferma che la ripetizione dello studio di bioequivalenza porterebbe alla conferma di ciò che egli già sa, cioè che il medicinale a base di irbesartan in esame è bioequivalente al medicinale di riferimento autorizzato

nell'UE. In tale caso, i volontari sarebbero inutilmente esposti a un medicinale senza una chiara necessità, il che è inaccettabile dal punto di vista etico.

Per i generici autorizzati ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, stabilire la bioequivalenza a un medicinale di riferimento è un requisito essenziale. Questo medicinale di riferimento deve essere autorizzato nell'UE, secondo le procedure UE descritte nell'articolo 6 e in conformità ai requisiti UE definiti nell'articolo 8 della suddetta direttiva.

Fatto salvo il succitato requisito, il CHMP ha riesaminato l'argomentazione dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha ritenuto, dal punto di vista scientifico, che non sia stato stabilito con i dati forniti che i due medicinali di riferimenti australiano e UE sono identici (ad es. non si conoscono le officine di produzione, non si conoscono le composizioni quantitative).

Lo studio fornito non stabilisce la bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE. In conclusione, il CHMP ritiene che i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non siano idonei a corroborare un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale.

Bioequivalenza stabilita rispetto a un medicinale di riferimento non autorizzato nell'UE per irbesartan idroclorotiazide: per il dossier dell'autorizzazione all'immissione in commercio di irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg è stato condotto lo studio di bioequivalenza seguente: studio di bioequivalenza per irbesartan + idroclorotiazide compresse rivestite con film utilizzando il dosaggio da 300/25 mg, rispetto al medicinale di riferimento UE COAPROVEL 300/25 mg compresse rivestite con film. Successivamente, per la presentazione del dossier per il generico australiano, era stato eseguito uno studio di bioequivalenza utilizzando irbesartan idroclorotiazide compresse rivestite con film 300 mg/25 mg di Alembic, rispetto al medicinale di riferimento in Australia AVAPRO HCT 300 mg compresse rivestite con film, reperito sul mercato australiano.

Sulla base della stessa argomentazione illustrata in precedenza per irbesartan, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene che i dati ottenuti nello studio australiano siano validi anche per l'UE. Considerata l'argomentazione dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP conferma il suo parere e conclude che i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono idonei a corroborare un rapporto rischi/benefici positivo del medicinale.

- **Richiesta di riesame per levetiracetam e dipiridamolo:**

Nuovi dati scientifici: i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato una richiesta di esenzione dagli studi di bioequivalenza per levetiracetam e un nuovo studio di bioequivalenza per dipiridamolo. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno presentato i succitati dati scientifici prima dell'adozione del parere iniziale.

Come previsto nell'articolo 62, paragrafo 1, capoverso 4, del regolamento (CE) n. 726/2004 e nell'articolo 32, paragrafo 4, capoverso 3 della direttiva 2001/83/CE, *“Questa procedura di riesame può riguardare solo punti del parere inizialmente individuati dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e può fondarsi solo su dati scientifici che erano disponibili all'atto dell'adozione del parere iniziale da parte del comitato”*. Di conseguenza, questi dati scientifici non possono essere presi in considerazione durante la procedura di riesame.

Ispezione positiva e precedenti verifiche del centro GVK Bio di Hyderabad: i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostengono che, sulla base del fatto che una verifica della BPC da parte dell'MHRA di uno studio condotto presso il centro non ha individuato alcuna violazione critica o sostanziale della BPC, le conclusioni del CHMP, secondo cui gli studi condotti presso la struttura di GVK Bio non sono affidabili ai fini di dimostrare la bioequivalenza, non possano essere giustificate. I titolari

dell'autorizzazione all'immissione in commercio affermano inoltre di prendere nota del parere riguardo alle verifiche della BPC condotte dai clienti di GVK Bio (implicando, cioè, che queste verifiche fossero inferiori agli standard qualitativi, dal momento che non hanno individuato gravi violazioni della BPC presso la struttura di GVK Bio). I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostengono che questa generalizzazione sia giustificabile solo fornendo la prova che le singole verifiche non sono state condotte secondo lo standard appropriato e che tali prove non sono state fornite.

Il CHMP dà atto che è stata eseguita una serie di verifiche da parte dei clienti di GVK e di ispezioni da parte delle autorità competenti presso il centro di GVK Bio di Hyderabad, nel corso di un lungo periodo, senza individuare risultati critici. Il CHMP è tuttavia del parere che i risultati dell'ANSM nel 2014 siano gravi in termini di impatto sull'integrità degli studi.

I risultati e i controlli dell'integrità dei dati da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono stati ritenuti sufficienti per prevalere sui risultati dell'ispezione dell'ANSM presso il centro di GVK Bio di Hyderabad.

Inoltre, le ispezioni delle autorità regolatorie seguono un processo di campionamento in cui si osservano nel dettaglio parti specifiche di una particolare attività, per stabilire se la relativa conduzione sia conforme a tutte le linee guida e a tutti i regolamenti pertinenti. Ciò significa che un esito positivo in una particolare ispezione non può essere assunto come garanzia della correttezza di tutti i processi eseguiti e della loro conformità alla BPC. Né consente di ignorare i risultati di un'ispezione precedente.

Infine, il CHMP ha stabilito che GVK Bio non ha prodotto evidenze in grado di dimostrare la circoscrizione del problema a un determinato periodo di tempo o a sperimentazioni cliniche specifiche o a specifici individui e attività cliniche. Il CHMP ha pertanto concluso che tutti gli studi di bioequivalenza con attività cliniche condotte presso il centro di GVK Bio di Hyderabad, India, da quando GVK Bio ha iniziato queste attività nel 2004, devono ritenersi inaffidabili per corroborare il rapporto rischi/benefici dei medicinali a cui si riferiscono.

Pertanto, il CHMP conferma di non potere escludere oltre il ragionevole dubbio che violazioni critiche della BPC presso il centro abbiano influito sull'integrità dei dati di altri studi di bioequivalenza condotti presso il centro e che gli studi rimangono, quindi, inaffidabili. Il CHMP è del parere che questi studi non possano essere utilizzati per stabilire la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e, quindi, per corroborare un'autorizzazione all'immissione in commercio per un generico.

- **Richiesta di riesame per neбиволolo Neo-Balkanika:**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostiene di non avere ricevuto la comunicazione ufficiale dell'inserimento del medicinale nella procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31. Pertanto, le informazioni presentate in fase di riesame sono state prese in considerazione al fine di salvaguardare il diritto di difesa dell'azienda.

Neo-Balkanika ha presentato lo studio di bioequivalenza (PK-05-035) che era già stato presentato nel corso della procedura di deferimento a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Nebivololo 5 mg compresse, con la stessa composizione qualitativa e quantitativa e gli stessi produttori. Il CHMP aveva già valutato questo studio, concludendo che può essere considerato una prova accettabile della bioequivalenza e che il rapporto rischi/benefici delle rispettive autorizzazioni all'immissione in commercio può ritenersi positivo.

In conclusione, si può confermare la bioequivalenza a un medicinale di riferimento autorizzato nell'UE e si può concludere che il rapporto rischi/benefici di Nebivololo/Neo Balkanika è positivo.

- **Richiesta di riesame per Nebivolol Genericon Pharma Austria**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato uno studio di bioequivalenza per nebivololo nel corso del riesame. Non ha esercitato il diritto di presentare i succitati dati scientifici per la valutazione prima dell'adozione del parere iniziale.

Come previsto nell'articolo 62, paragrafo 1, capoverso 4, del regolamento (CE) n. 726/2004 e nell'articolo 32, paragrafo 4, capoverso 3 della direttiva 2001/83/CE, *“Questa procedura di riesame può riguardare solo punti del parere inizialmente individuati dal richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e può fondarsi solo su dati scientifici che erano disponibili all'atto dell'adozione del parere iniziale da parte del comitato”*. Di conseguenza, questi dati scientifici non possono essere presi in considerazione durante la procedura di riesame.

- **Conclusioni generali del riesame**

Sulla base della totalità dei dati disponibili, incluse le informazioni presentate durante la procedura di valutazione iniziale e i motivi dettagliati per il riesame avanzati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP:

- ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Nebivololo/Neo Balkanica è positivo; pertanto, Nebivololo/Neo Balkanica è incluso nell'elenco dei medicinali raccomandati per il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- ha confermato la precedente raccomandazione di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui non è stata stabilita la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali interessati dalla procedura di GVK Bio;
- il comitato ha riesaminato tutti i dati disponibili e le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oltre alle informazioni fornite da GVK Bio;
- Il comitato ha valutato i motivi per il riesame forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto;
- il comitato, in conformità all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, ha concluso che i dati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono corretti e che il rapporto rischi/benefici non è positivo per le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per cui i dati di bioequivalenza o la giustificazione non sono stati presentati o sono stati ritenuti dal CHMP insufficienti a stabilire la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IB);
- il comitato, per le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali dell'allegato IA contenenti bendroflumetiazide, bosentan, fexofenadina, lansoprazolo, levetiracetam, levocetirizina, metoclopramide, nebivololo e venlafaxina, ha concluso che il rapporto rischi/benefici è positivo nelle indicazioni approvate.

Pertanto, in conformità agli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda:

- a. di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali per i quali i dati di bioequivalenza o la giustificazione non sono stati presentati o sono stati ritenuti insufficienti dal CHMP per stabilire la bioequivalenza al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IB), poiché i dati a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio non sono corretti e il rapporto rischi/benefici di tali autorizzazioni all'immissione in commercio non è positivo 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.

Il CHMP raccomanda quindi con il consenso generale la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali riportati nell'allegato IB.

Alcuni di questi medicinali possono essere considerati critici dai singoli Stati membri 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 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 ritengano un medicinale non più critico, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

Per questi medicinali ritenuti critici dallo Stato o dagli Stati membri, 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;

- b. di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui sia stata stabilita la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento autorizzato nell'UE (allegato IA), poiché il rapporto rischi/benefici di queste autorizzazioni all'immissione in commercio è positivo.