

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Ο Ομοσπονδιακός Οργανισμός για την Ασφάλεια στην Υγεία (BASG) της Αυστρίας και το Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Φαρμάκων και Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων (BfArM) της Γερμανίας διενήργησαν από κοινού επιθεώρηση ορθής κλινικής πρακτικής στις 14-17 Οκτωβρίου 2019 στον συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., με έδρα το Navi Mumbai 400 701, Ινδία. Η εν λόγω επιθεώρηση επικεντρώθηκε σε δοκιμή βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκε από τον συγκεκριμένο συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό το 2018 και το 2019 για την ουσία δοξορουβικίνη. Κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης υποβλήθηκαν οι ακόλουθες κρίσιμες παρατηρήσεις, οι οποίες ήγειραν σοβαρές αμφιβολίες ως προς την αξιοπιστία των δεδομένων της εν λόγω μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

- Οι αναφερθείσες εικόνες φαρμακοκινητικής της ελεύθερης δοξορουβικίνης και της δοξορουβικινόλης σε αρκετά υποκείμενα παρουσίασαν εξαιρετική ομοιότητα. Βάσει της επαλήθευσης που διενεργήθηκε κατά την επιθεώρηση κατέστη εμφανές ότι η ανάμειξη των δειγμάτων της μελέτης δεν θα μπορούσε να είναι ακούσια. Οι ομοιότητες στις εικόνες φαρμακοκινητικής ήταν τόσο έντονες που δεν μπορούσαν να αιτιολογηθούν και προέκυψαν σοβαρές αμφιβολίες ως προς το αν οι συγκεντρώσεις που αναφέρθηκαν για τα υποκείμενα ήταν αποτέλεσμα αυτών των ομοιοτήτων.
- Κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης, το προσωπικό της μελέτης κατέγραψε εσκεμμένα εσφαλμένη θερμοκρασία δωματίου ώστε να θεωρηθεί ότι η θερμοκρασία δωματίου στον χώρο επεξεργασίας των δειγμάτων ενέπιπε εντός του αποδεκτού εύρους τιμών.

Η σοβαρότητα και η έκταση των ευρημάτων της επιθεώρησης του BASG και του BfArM εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., καθώς και σχετικά με τη συνολική αξιοπιστία των δεδομένων που έχουν παραχθεί από τον εν λόγω συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό από την εποχή της ίδρυσής του με την επωνυμία Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. και έχουν υποβληθεί για την τεκμηρίωση των αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων στην ΕΕ.

Ως εκ τούτου, στις 19 Φεβρουαρίου 2020, η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ με βάση τις κλινικές δοκιμές οι οποίες έχουν διενεργηθεί στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. από την εποχή της ίδρυσής της με την επωνυμία Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. ή των προϊόντων εν αναμονή έγκρισης, και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Σε αιτήσεις για γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK, η έννοια της βιοϊσοδυναμίας είναι θεμελιώδους σημασίας. Στόχος της τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας είναι να καταδειχθεί ισότιμη βιοφαρμακευτική ποιότητα μεταξύ του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και κάποιου φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς ώστε να καταστεί εφικτή η γεφύρωση των προκλινικών εξετάσεων και των κλινικών δοκιμών που συνδέονται με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να διαφέρει. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία ενδέχεται να είναι υψηλότερη από την επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της

συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι μικρότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση στη δραστική ουσία ενδέχεται να υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξή της ή την πλήρη έλλειψή της.

Τα δεδομένα από όλες τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που έχουν διενεργηθεί στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. από την εποχή της ίδρυσής της με την επωνυμία Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., τα οποία υποβλήθηκαν στις αρμόδιες αρχές προκειμένου να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία φαρμακευτικών προϊόντων με τα αντίστοιχα πρωτότυπα προϊόντα, θεωρούνται μη αξιόπιστα, λόγω της σοβαρότητας και της έκτασης των ευρημάτων της κοινής επιθεώρησης ορθής κλινικής πρακτικής του BASG και του BfArM στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. Τα εν λόγω ευρήματα εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. καθώς και σχετικά με τη συνολική αξιοπιστία των δεδομένων που έχουν παραχθεί από τον συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό και έχουν υποβληθεί για την τεκμηρίωση των αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων στην ΕΕ.

Ελλείπει αξιόπιστων δεδομένων που να καταδεικνύουν τη βιοϊσοδυναμία με κάποιο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που είτε έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας ή έχει υποβληθεί σχετική αίτηση δεν κρίνεται θετική με βάση αποκλειστικά και μόνο τα δεδομένα που υπέβαλε η Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας, δεδομένου ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ελλείψεων ως προς την ασφάλεια/ανεκτικότητα ή την αποτελεσματικότητα.

Μολονότι αναγνωρίζεται ότι οι έλεγχοι ή οι επιθεωρήσεις που διενεργήθηκαν στο παρελθόν στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. στην Ινδία κατέληξαν ενδεχομένως σε θετικά πορίσματα, τα ευρήματα που διαπιστώθηκαν κατά τη διάρκεια της από κοινού επιθεώρησης από το BfArM και τον BASG το 2019 αποτυπώνουν ευρύτερα προβλήματα σχετικά με τη φιλοσοφία και το σύστημα διαχείρισης ποιότητας της εταιρείας. Τα προβλήματα αυτά μπορεί να αφορούν όλα τα στάδια της δοκιμής και, λόγω της φύσης τους, είναι δύσκολο να προσδιοριστούν ή αδύνατον να ανιχνευθούν κατά τη διάρκεια μιας επιθεώρησης. Δεδομένης της φύσης, της σοβαρότητας και της έκτασης των ευρημάτων της από κοινού επιθεώρησης, καμία άλλη επιθεώρηση στον συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις, διότι ενδέχεται να μην έχει ανιχνεύσει σοβαρές παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική, ακόμη και αν υπήρχαν. Ως εκ τούτου, κρίνεται ότι τα επιχειρήματα που προβλήθηκαν δεν αποδεικνύουν ότι οι εν λόγω μελέτες είναι αξιόπιστες. Η CHMP δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο οι κρίσιμες παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική στον συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό να έχουν επηρεάσει τις εν λόγω μελέτες και κρίνει ότι οι μελέτες δεν είναι αξιόπιστες για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προκύπτουν από τα αποτελέσματα μιας μελέτης βιοϊσοδυναμίας η οποία διενεργήθηκε στις ΗΠΑ με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με το άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η βιοϊσοδυναμία πρέπει να τεκμηριώνεται βάσει φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Ως εκ τούτου, αποτελέσματα από μελέτες βιοϊσοδυναμίας που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς τα οποία κυκλοφορούν εκτός της ΕΕ δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας.

Λόγω της απουσίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, δεν μπορεί να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική. Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά η συγκεκριμένη διαδικασία παραπομπής.

Για τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα επανεξέταση, η CHMP θεωρεί ότι, για τους λόγους που αναλύονται ανωτέρω, οι αιτούντες δεν υπέβαλαν πληροφορίες που επιτρέπουν την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και, συνεπώς, οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν πληρούν επί του παρόντος τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

## **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP**

Εκτιμώντας ότι:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία τα κλινικά ή/και βιοαναλυτικά μέρη των μελετών βιοϊσοδυναμίας εκπονήθηκαν στην Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., με έδρα το Navi Mumbai της Ινδίας, από την εποχή της ίδρυσής της με την επωνυμία Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.,
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ/αιτούντες καθώς και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από την Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- Η CHMP έκρινε ότι τα εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή οι αιτιολογήσεις που υποβλήθηκαν προς τεκμηρίωση των αδειών κυκλοφορίας για τον σακχαρώχο σίδηρο ή την αμοξικιλίνη δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Επιπροσθέτως, η CHMP έκρινε ότι δεν υποβλήθηκαν νέες πληροφορίες από την Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. που θα μπορούσαν να αλλάξουν τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξαν τα κλιμάκια επιθεώρησης.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας/αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν θεωρείται ευνοϊκή για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και όλες τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας που παρατίθενται στο παράρτημα I.
- Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CHMP καταλήγει στο συμπέρασμα ότι:
  - a. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα I) αναστέλλονται, δεδομένου ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική.  
Ο όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας διατυπώνεται στο παράρτημα III.
  - b. Οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα I) δεν πληρούν τα κριτήρια για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας,

δεδομένου ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και, σύμφωνα με το άρθρο 26 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική.