

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La Oficina Federal para la Seguridad en la Atención Sanitaria de Austria (BASG, por sus siglas en inglés) y el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Sanitarios de Alemania (BfArM, por sus siglas en alemán) realizaron una inspección conjunta de buenas prácticas clínicas (BPC) entre el 14 y el 17 de octubre de 2019 en la organización de investigación por contrato (OIC) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., situada en Nueva Bombay, 400 701, la India. Esta inspección se centró en un ensayo de bioequivalencia de la sustancia doxorubicina realizado por esta OIC en 2018 y 2019. Durante la inspección se realizaron las siguientes críticas que arrojan serias dudas sobre la fiabilidad de los datos de este estudio de bioequivalencia.

- Los perfiles farmacocinéticos (PK) de doxorubicina libre y doxorubicinol presentados en varios sujetos de ensayo eran extraordinariamente similares. Tras la verificación realizada durante la inspección, resultaba evidente que las muestras del estudio no se podrían haber mezclado por accidente. Las similitudes entre los perfiles eran tan amplias que no tenían explicación, y existían serias dudas sobre si suponían la causa de las concentraciones registradas de los sujetos de ensayo.
- Durante la inspección, el personal del estudio documentó deliberadamente una temperatura ambiental incorrecta para simular que la temperatura ambiental en la zona de procesamiento de muestras estaba dentro del margen aceptable.

La gravedad y el alcance de los hallazgos de la inspección de BASG y BfArM plantean serias dudas sobre la idoneidad del sistema de control de calidad de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., así como sobre la veracidad en general de los datos generados por esta OIC desde el establecimiento de este centro bajo el nombre Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., y presentados para apoyar las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos en la UE.

Por lo tanto, el 19 de febrero de 2020, Alemania (BfArM) inició una consulta de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó que el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) evaluara el impacto de las mencionadas inquietudes sobre la relación riesgo/beneficio de los productos que se han autorizado en la UE en función de ensayos clínicos efectuados en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. desde el establecimiento del centro bajo el nombre Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., o que están pendientes de aprobación. También solicitó que se emitiera una recomendación sobre si las autorizaciones de comercialización de estos productos deben conservarse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Resumen general de la evaluación científica

La bioequivalencia es un concepto fundamental en las solicitudes de medicamentos genéricos que se realizan según lo dispuesto en el artículo 10(1) de la Directiva 2001/83/CE. La bioequivalencia se establece con la intención de demostrar la equivalencia de la calidad biofarmacéutica entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia, de modo que se pueda reducir la diferencia entre ensayos preclínicos y ensayos clínicos asociados al medicamento de referencia.

Cuando no se establece la bioequivalencia, no puede extrapolarse la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia de la UE al medicamento genérico, ya que la biodisponibilidad del principio activo puede diferir entre los dos medicamentos. Si la biodisponibilidad del genérico es mayor que la del medicamento de referencia, ello podría dar lugar a una exposición intencionada del paciente al principio activo mayor que la prevista, lo que podría aumentar la incidencia o gravedad de los efectos adversos. Si la biodisponibilidad del genérico es menor que la del medicamento de referencia, ello podría dar lugar a una exposición intencionada del paciente al principio activo inferior que la esperada, lo que podría disminuir la eficacia o retrasar, e incluso suprimir, el efecto terapéutico.

A tenor de la gravedad y el alcance de los hallazgos de la inspección conjunta de BASG y BfArM sobre BPC en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. y las serias dudas sobre la idoneidad del sistema de control de calidad en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., así como la veracidad general de los datos generados por esta OIC y enviados para respaldar las solicitudes de autorización comercial de medicamentos en la UE, se consideran poco fiables los datos de todos los estudios de bioequivalencia realizados en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. desde el establecimiento del centro bajo el nombre Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. y enviados a las autoridades competentes para demostrar la bioequivalencia de medicamentos con su medicamento originador.

Debido a la falta de datos fiables que demuestren la bioequivalencia con un medicamento de referencia de la UE, no es posible considerar como positiva la relación riesgo/beneficio de productos autorizados o para los que se haya solicitado una autorización de comercialización basada exclusivamente en los datos generados en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. para demostrar su bioequivalencia, ya que no se pueden excluir ni la posibilidad de seguridad/tolerabilidad ni los problemas de eficacia.

Si bien se reconoce que las auditorías y las inspecciones llevadas a cabo anteriormente en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., India pueden haber proporcionado resultados positivos, los hallazgos observados durante la inspección conjunta de BfArM y BASG en 2019 parecen desvelar problemas de mayor alcance que abarcan la cultura corporativa y la gestión de la calidad. Estos pueden afectar a todos los aspectos de la realización de ensayos y, por su naturaleza, es difícil identificarlos o no es posible detectarlos durante una inspección. Dadas las características, la gravedad y el alcance de los hallazgos de la inspección conjunta, cualquier otra inspección efectuada en el centro no proporciona suficientes garantías, ya que es posible que no se hayan detectado infracciones graves de BPC que sí se hayan producido. Como consecuencia, se considera que estos argumentos no demuestran que se pueda confiar en los estudios mencionados. Más allá de toda duda razonable, el CHMP no puede descartar que las infracciones graves de BPC que han ocurrido en el centro hayan afectado a los estudios mencionados y considera que no se puede confiar en dichos estudios para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Se han facilitado los resultados de un estudio de bioequivalencia realizado en Estados Unidos con el medicamento de referencia de dicho país. Según lo dispuesto en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, se debe establecer la bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia de la UE. Por consiguiente, los resultados de estudios de bioequivalencia en los que se utilizan medicamentos de referencia que no son de la UE no se pueden aceptar como prueba de dicha bioequivalencia.

En ausencia de la demostración de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, no puede considerarse que se hayan satisfecho los requisitos del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, no puede establecerse la eficacia y seguridad de los medicamentos en cuestión y, por tanto, no puede considerarse positiva la relación riesgo/beneficio. Así pues, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de todos los medicamentos afectados por este procedimiento de arbitraje.

Para todas las demás solicitudes de autorización de comercialización incluidas en esta revisión, el CHMP considera que, debido a los motivos expuestos, los solicitantes no presentaron información que permita establecer la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE y, por tanto, las solicitudes de autorización de comercialización no cumplen actualmente los criterios para obtener la autorización.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El CHMP tuvo en cuenta el procedimiento dispuesto de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para las autorizaciones de comercialización y las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos, para los que se han realizado las partes clínicas y/o bioanalíticas de los estudios de bioequivalencia en Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., situado en Nueva Bombay (la India), desde el establecimiento del centro bajo el nombre Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- El CHMP revisó los datos disponibles y la información facilitada por los TAC/solicitantes, así como la información presentada por Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- El CHMP consideró que los datos de bioequivalencia alternativos o las justificaciones presentadas para apoyar las autorizaciones de comercialización de la sacarosa de hierro o la amoxicilina eran insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE. Además, el CHMP consideró que Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd no proporcionó nueva información que alterara las conclusiones extraídas por los equipos de inspección;
- El CHMP concluyó que la información que apoya la autorización de comercialización/solicitud de autorización de comercialización es incorrecta y que la relación riesgo/beneficio se considera no favorable para todos los medicamentos autorizados y todas las solicitudes de autorización de comercialización incluidas en el anexo I.
- Por tanto, de conformidad con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP concluye que:
 - a. Deben suspenderse las autorizaciones de comercialización para los medicamentos para los que no se presentaron datos de bioequivalencia o justificación, o que el CHMP consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo I), dado que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación riesgo/beneficio de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

La condición para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización se establece en el anexo III.
 - b. Las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia, o que el CHMP consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo I), no cumplen los criterios de autorización, dado que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación riesgo/beneficio de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 26 de la Directiva 2001/83/CE.