

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'Office fédéral autrichien pour la sécurité des soins de santé (BASG) et l'Institut fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM) ont effectué une inspection conjointe des BPC du 14 au 17 octobre 2019 dans les locaux de la société de recherche contractuelle (CRO) Penexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., situés à Navi Mumbai 400 701 (Inde). L'inspection portait sur une étude de bioéquivalence menée sur la substance doxorubicine par cette CRO en 2018 et 2019. Les observations critiques suivantes ont été émises lors de l'inspection, ce qui jette de sérieux doutes sur la fiabilité des données de cette étude de bioéquivalence:

- Chez plusieurs sujets, les profils pharmacocinétiques signalés pour la doxorubicine et le doxorubicinol libres se sont révélés exceptionnellement similaires. D'après la vérification effectuée lors de l'inspection, il est apparu que les échantillons de l'étude ne pouvaient pas avoir été mélangés accidentellement. Les similitudes des profils étaient telles qu'elles ne pouvaient pas être expliquées et il y avait de sérieux doutes quant à l'origine des concentrations déclarées chez les sujets.
- Pendant l'inspection, le personnel de l'étude a intentionnellement documenté la mauvaise température ambiante afin de faire semblant que la température ambiante dans la zone de traitement des échantillons se situait dans la plage d'acceptation.

La gravité et l'ampleur des conclusions de l'inspection des BASG et BfArM donnent lieu à de sérieuses préoccupations quant à la pertinence du système de gestion de la qualité de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. et à la fiabilité globale des données générées par cette CRO depuis la création du site sous le nom de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. et soumises pour appuyer les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans l'UE.

Le 19 février 2020, l'Allemagne (BfArM) a donc engagé une procédure de saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au CHMP d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des produits qui ont été autorisés dans l'UE sur la base des essais cliniques effectués dans les locaux de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. depuis la création du site sous le nom de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., ou qui sont en attente d'une autorisation de mise sur le marché, et d'émettre une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Dans les demandes d'autorisation des médicaments génériques au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, le concept de bioéquivalence est fondamental. Établir la bioéquivalence a pour objectif de démontrer l'équivalence de la qualité biopharmaceutique entre le médicament générique et un médicament de référence, afin de permettre le rapprochement des essais précliniques et des essais cliniques associés au médicament de référence.

Lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, la sécurité et l'efficacité du médicament de référence dans l'UE ne peuvent pas être extrapolées au médicament générique, étant donné que la biodisponibilité de la substance active entre les deux médicaments peut être différente. Si la biodisponibilité du médicament générique est supérieure à celle du médicament de référence, les patients pourraient être davantage exposés à la substance active que ce qui était prévu, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du générique est inférieure à celle du médicament de référence, les patients pourraient être moins exposés à la substance active que ce qui était prévu, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité ou un retard, voire une absence, d'effet thérapeutique.

Compte tenu de la gravité et de l'ampleur des conclusions de l'inspection conjointe des BPC menée par le BASG et le BfArM dans les locaux de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., qui suscitent de

sérieuses préoccupations quant à la pertinence du système de gestion de la qualité chez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. et à la fiabilité globale des données générées par cette CRO et soumises pour appuyer les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans l'UE, les données de toutes les études de bioéquivalence réalisées chez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. depuis la création du site sous le nom de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. et soumises aux autorités compétentes afin de démontrer la bioéquivalence des médicaments avec leur princeps sont considérées comme non fiables.

En l'absence de données fiables démontrant la bioéquivalence avec un médicament de référence dans l'UE, le rapport bénéfice/risque des produits soit autorisés, soit en attente d'une autorisation de mise sur le marché, basé uniquement sur les données produites chez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. pour démontrer la bioéquivalence, ne pourrait pas être considéré comme positif, car la possibilité que de tels problèmes de sécurité/tolérance ou d'efficacité se produisent ne peut être exclue.

Bien qu'il soit reconnu que les audits ou inspections effectués dans le passé chez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. (Inde) ont pu donner lieu à des résultats positifs, les conclusions tirées de l'inspection conjointe menée par le BfArM et le BASG en 2019 sont considérées comme reflétant des problèmes plus larges de culture d'entreprise et de gestion de la qualité. Ceux-ci peuvent affecter tous les domaines de la conduite des essais et sont, de par leur nature, soit difficiles à identifier, soit impossibles à détecter lors d'une inspection. Compte tenu de la nature, de la gravité et de l'ampleur des conclusions de l'inspection conjointe, aucune autre inspection effectuée sur le site ne serait suffisamment rassurante, car elle pourrait ne pas avoir détecté de graves violations des BPC qui pourraient cependant exister. Par conséquent, il est considéré que ces arguments ne démontrent pas que lesdites études peuvent être invoquées. Le CHMP ne peut pas exclure hors de tout doute raisonnable la possibilité que les violations critiques des BPC sur le site ont affecté lesdites études; il est d'avis que les études ne peuvent pas être invoquées pour établir la bioéquivalence par rapport au médicament de référence dans l'UE.

Les résultats d'une étude de bioéquivalence menée aux États-Unis avec le produit de référence américain ont été fournis. Selon l'article 10 de la directive 2001/83/CE, la bioéquivalence doit être établie par rapport à un médicament de référence dans l'UE. Les résultats d'études de bioéquivalence utilisant des médicaments de référence de pays tiers ne peuvent donc pas être acceptés pour démontrer ladite bioéquivalence.

En l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, les exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies. L'efficacité et la sécurité des médicaments concernés ne peuvent pas être établies et le rapport bénéfice-risque de ces médicaments ne peut donc pas être considéré comme positif. Le CHMP recommande donc la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments concernés par cette procédure de saisine.

Pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché concernées par cet examen, le CHMP considère que les demandeurs n'ont pas soumis d'informations permettant d'établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE et que les demandes d'autorisation de mise sur le marché ne remplissent donc pas actuellement les critères d'autorisation.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le CHMP a pris en compte la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les autorisations et les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments

pour lesquels les parties cliniques et/ou bioanalytiques des études de bioéquivalence ont été réalisées dans les locaux de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., situés à Navi Mumbai (Inde), depuis la création du site sous le nom de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;

- il a examiné les données et informations disponibles fournies par les TAMM/demandeurs, ainsi que les informations fournies par Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- il a estimé que les autres données ou justifications de bioéquivalence, soumises pour appuyer les autorisations de mise sur le marché du fer saccharose ou de l'amoxicilline, étaient insuffisantes pour établir la bioéquivalence par rapport au médicament de référence dans l'UE. En outre, le CHMP a estimé qu'aucune nouvelle information fournie par Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. n'a modifié les conclusions tirées par les équipes d'inspection;
- le CHMP a conclu que les renseignements fournis à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice-risque n'est pas jugé favorable, et ce pour tous les médicaments autorisés et toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché énumérés à l'annexe I.
- Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP conclut que:
 - a. les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe I) doivent être suspendues, étant donné que les éléments étayant les autorisations de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

La condition de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché est présentée à l'annexe III.

 - b. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe I) ne remplissent pas les critères pour l'autorisation, étant donné que les éléments étayant les autorisations de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable, conformément à l'article 26 de la directive 2001/83/CE.