

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Austriackie Federalne Biuro ds. Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia (BASG) oraz niemiecki Federalny Instytut Leków i WYROBÓW MEDYCZNYCH (BfArM) przeprowadziły wspólnie w dniach 14–17 października 2019 r. inspekcję DPK w organizacji prowadzącej badania kliniczne na zlecenie (CRO) – Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. z siedzibą w Nawi Mumbai 400 701 w Indiach. Inspekcja skupiła się na badaniu biorównoważności dotyczącym doksorubicyny, przeprowadzonym przez tę CRO w latach 2018 i 2019. W trakcie poczyniono następujące zasadnicze spostrzeżenia, które wzbudzają poważne wątpliwości co do rzetelności danych pochodzących z tego badania biorównoważności:

- Zgłoszone profile PK wolnej doksorubicyny i doksorubicynolu u kilku pacjentów okazały się uderzająco podobne. Z weryfikacji danych przeprowadzonej w trakcie inspekcji wynikało, że próbki badawcze nie mogły zostać pomyłone przez przypadek. Podobieństwo profili było tak znaczne, że nie można go było wyjaśnić, dlatego powstały poważne wątpliwości, czy przedstawione stężenia rzeczywiście pochodziły od tych pacjentów.
- Podczas inspekcji personel badawczy umyślnie udokumentował nieprawidłową temperaturę pomieszczenia w celu zachowania pozorów, że temperatura pomieszczenia, w którym przetwarza się próbki, mieści się w dopuszczalnym zakresie.

Powaga i zakres odchyłeń stwierdzonych podczas inspekcji BASG i BfArM wzbudzają bardzo duże wątpliwości co do funkcjonowania systemu zarządzania jakością w firmie Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. oraz co do ogólnej wiarygodności danych uzyskanych przez tę CRO od momentu założenia ośrodka pod nazwą Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i przedstawionych na poparcie wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w UE.

W związku z powyższym w dniu 19 lutego 2020 r. Niemcy (BfArM) wszczęły procedurę wyjaśniającą na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciły się do CHMP z prośbą o ocenę wpływu powyższych wątpliwości na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów dopuszczonych w UE na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych przez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. od momentu założenia ośrodka pod nazwą Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. lub oczekujących na decyzję o dopuszczeniu, a także o wydanie zalecenia wskazującego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy odwołane.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

W przypadku wniosków dotyczących generycznych produktów leczniczych, składanych na podstawie art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, kwestia biorównoważności ma znaczenie fundamentalne. Celem ustalenia biorównoważności jest wykazanie równoważnych właściwości biofarmaceutycznych generycznego produktu leczniczego i referencyjnego produktu leczniczego, aby móc powiązać badania przedkliniczne z klinicznymi badaniami referencyjnego produktu leczniczego.

Jeśli nie uda się wykazać biorównoważności, nie można ekstrapolować na generyczny produkt leczniczy danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności referencyjnego produktu leczniczego, ponieważ biodostępność substancji czynnej może się różnić w obu tych produktach. Jeśli biodostępność produktu generycznego jest wyższa niż referencyjnego produktu leczniczego, może to prowadzić do zbyt dużej ekspozycji pacjentów na substancję czynną, a w konsekwencji – do potencjalnie częstszego występowania lub większego nasilenia działań niepożądanych. Jeśli biodostępność produktu generycznego jest niższa niż referencyjnego produktu leczniczego, może to prowadzić do zbyt małej ekspozycji pacjentów na substancję czynną, a w konsekwencji – do potencjalnie mniejszej skuteczności oraz opóźnionego efektu terapeutycznego lub nawet jego braku.

Z uwagi na powagę i zakres odchyłeń stwierdzonych podczas inspekcji DPK przeprowadzonej wspólnie przez BASG i BfArM w firmie Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., wzbudzających bardzo duże wątpliwości co do funkcjonowania systemu zarządzania jakością w firmie Panexcell Clinical Laboratories

Priv. Ltd. oraz co do ogólnej wiarygodności danych uzyskanych przez tę CRO i przedstawionych na poparcie wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w UE, dane pochodzące z wszystkich badań biorównoważności przeprowadzonych przez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. od momentu założenia ośrodka pod nazwą Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i przekazane właściwym organom w celu wykazania biorównoważności produktów leczniczych i odpowiadających im leków oryginalnych należy uznać za niemiernodajne.

W związku z brakiem wiarygodnych danych potwierdzających biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów już dopuszczonych lub oczekujących na dopuszczenie do obrotu wyłącznie na podstawie danych od firmy Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. mających na celu wykazanie biorównoważności nie może być uznany za pozytywny, ponieważ nie da się wykluczyć problemów dotyczących bezpieczeństwa/tolerancji bądź skuteczności tych produktów.

Mimo że dotychczasowe audyty lub inspekcje w firmie Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. w Indiach mogły mieć wynik pozytywny, spostrzeżenia poczynione podczas wspólnej inspekcji BfArM i BASG w 2019 r. sugerują istnienie ogólniejszych nieprawidłowości w zakresie kultury korporacyjnej i zarządzania jakością. Mogą one mieć wpływ na wszystkie aspekty prowadzonych badań i ze względu na swój charakter są albo trudne do zidentyfikowania, albo niemożliwe do wykrycia podczas inspekcji. Z uwagi na charakter, powagę i zakres stwierdzonych przez wspólną inspekcję uchybień żadna inna inspekcja na terenie ośrodka nie dałaby wystarczającej pewności, ponieważ mogła nie wykryć poważnych naruszeń DPK, nawet jeśli miały one miejsce. Dlatego te argumenty nie przesądzają o wiarygodności wspomnianych badań. CHMP nie może ponad wszelką wątpliwość wykluczyć, że zasadnicze naruszenia DPK w ośrodku miały wpływ na przebieg tych badań, wyraża zatem przekonanie, że nie mogą one stanowić podstawy wykazania biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE.

Zostały udostępnione wyniki przeprowadzonego w USA badania biorównoważności z amerykańskim produktem referencyjnym. Zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE biorównoważność musi być ustalona w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE. Dlatego nie można jej wykazać na podstawie wyników badań biorównoważności przeprowadzonych z wykorzystaniem referencyjnych produktów leczniczych spoza UE.

W przypadku niewykazania biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE nie są spełnione wymogi art. 10 dyrektywy 2001/83/WE, nie można więc ustalić skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania rzeczonych produktów leczniczych, a stosunek korzyści do ryzyka nie może zostać uznany za pozytywny. W związku z tym CHMP zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wszystkich produktów leczniczych wskazanych w niniejszej procedurze wyjaśniającej.

W odniesieniu do wniosków o dopuszczenie do obrotu objętych procedurą CHMP uważa, że z przyczyn wyjaśnionych powyżej wnioskodawcy nie przedstawili informacji pozwalających na wykazanie biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE, dlatego też wnioski te nie spełniają obecnie kryteriów dopuszczenia do obrotu.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w przypadku których kliniczne lub bioanalityczne etapy badań biorównoważności przeprowadzane

były przez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. z siedzibą w Nawi Mumbai w Indiach od momentu założenia ośrodka pod nazwą Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

- CHMP przeanalizował dostępne dane i informacje przedstawione przez podmioty odpowiedzialne / wnioskodawców, a także przez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- CHMP stwierdził, że alternatywne dane na temat biorównoważności lub uzasadnienia przedstawione na poparcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu kompleksu żelaza z sacharozą lub amoksycyliny nie są wystarczające do wykazania biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE. Ponadto CHMP uznał, że żadne nowe informacje dostarczone przez Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. nie wpływają na wnioski inspektorów.
- CHMP stwierdził, że dane na poparcie dopuszczenia do obrotu lub wniosku o dopuszczenie do obrotu są niepoprawne, a stosunek korzyści do ryzyka w przypadku wszystkich dopuszczonych produktów leczniczych i wniosków o dopuszczenie do obrotu wymienionych w Aneksie I nie jest pozytywny.
- CHMP ustalił zatem, że zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE:
 - a. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w przypadku których dane lub uzasadnienia dotyczące biorównoważności nie zostały przedstawione bądź zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE (Aneks I), należy zawiesić, ponieważ dane na poparcie tych pozwoleń są niepoprawne, a stosunek korzyści do ryzyka w ich przypadku nie jest pozytywny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III.
 - b. Wnioski o dopuszczenie do obrotu, w przypadku których dane lub uzasadnienia dotyczące biorównoważności nie zostały przedstawione bądź zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE (Aneks I), nie spełniają warunków dopuszczenia, ponieważ dane na poparcie tych pozwoleń są niepoprawne, a stosunek korzyści do ryzyka w ich przypadku nie jest pozytywny zgodnie z art. 26 dyrektywy 2001/83/WE.