

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În perioada 14-17 octombrie 2019, Oficiul Federal pentru Siguranță în Sănătate (BASG) din Austria și Institutul Federal pentru Medicamente și Dispozitive Medicale (BfArM) din Germania au efectuat o inspecție comună privind respectarea bunelor practici clinice (BPC) la organizația de cercetare pe bază de contract (OCC) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., cu sediul în Navi Mumbai 400 701, India. Inspecția s-a axat pe un studiu de bioechivalență realizat în 2018 și 2019 de această organizație pentru substanța doxorubicină. În cursul inspecției s-au emis următoarele observații critice, care au generat îndoieli serioase cu privire la fiabilitatea datelor din acest studiu de bioechivalență:

- S-a constatat că profilul farmacocinetic al doxorubicinei libere și cel al doxorubicinolului raportate pentru mai mulți subiecți erau similare într-o măsură ieșită din comun. Din verificarea efectuată în cursul inspecției a reieșit clar că probele folosite în studiu nu puteau fi încurcate accidental. Asemănările între profiluri erau atât de mari încât nu puteau fi explicate și există îndoieli serioase că concentrațiile raportate ca fiind ale subiecților au provenit din aceste probe.
- În cursul inspecției, personalul implicat în studiu a consemnat temperatura camerei în mod intenționat greșit, pentru a pretinde că temperatura camerei din unitatea de prelucrare a probelor se încadrează în limitele de acceptanță.

Gravitatea și amploarea constatărilor rezultate din inspecția BASG și BfArM suscită motive serioase de îngrijorare referitor la adecvarea sistemului de management al calității din cadrul Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. și la fiabilitatea generală a datelor generate de această OCC încă de la înființarea unității sub numele de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., date care ulterior au fost prezentate în sprijinul cererilor de autorizare de punere pe piață a unor medicamente în UE.

În consecință, la 19 februarie 2020 Germania (BfArM) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, solicitând ca CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare menționate asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care au fost autorizate în UE pe baza studiilor clinice efectuate la Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. de la înființarea unității sub numele de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. sau care sunt în curs de aprobare, precum și să emită o recomandare prin care să precizeze dacă autorizațiile de punere pe piață ale acestor medicamente trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Rezumat general al evaluării științifice

În cererile de autorizare a medicamentelor generice depuse în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, conceptul de bioechivalență este fundamental. Stabilirea bioechivalenței are scopul de a demonstra echivalența calității biofarmaceutice între medicamentul generic și un medicament de referință, pentru a permite utilizarea testelor preclinice și a studiilor clinice asociate medicamentului de referință.

În cazurile în care nu se stabilește bioechivalența, siguranța și eficacitatea nu pot fi extrapolate de la medicamentul de referință autorizat în UE la medicamentul generic, deoarece biodisponibilitatea substanței active poate fi diferită pentru cele două medicamente. Dacă biodisponibilitatea medicamentului generic este mai mare decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta poate determina o expunere a pacienților la substanța activă mai mare decât cea preconizată, ceea ce poate duce la creșterea incidenței sau a severității reacțiilor adverse. Dacă biodisponibilitatea medicamentului generic este mai mică decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta poate determina o expunere la substanța activă mai mică decât cea preconizată, ceea ce poate duce la scăderea eficacității, la întârzierea sau chiar la lipsa efectului terapeutic.

Având în vedere gravitatea și amploarea constatărilor inspecției BPC comune efectuate de BASG și BfArM la Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., care au generat motive de îngrijorare serioase

referitor la adecvarea sistemului de management al calității din cadrul Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. și la fiabilitatea generală a datelor generate de această OCC și prezentate în sprijinul cererilor de autorizare de punere pe piață a unor medicamente în UE, se consideră că datele obținute din toate studiile de bioechivalență efectuate la Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., încă de la înființarea unității sub numele de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., și prezentate autorităților competente pentru a demonstra bioechivalența medicamentelor cu medicamentul original sunt lipsite de fiabilitate.

În lipsă de date de încredere care să demonstreze bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE, raportul beneficiu-risc al medicamentelor autorizate sau pentru care s-a depus o cerere de autorizare de punere pe piață exclusiv pe baza datelor generate la Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. în vederea demonstrării bioechivalenței nu poate fi considerat pozitiv, întrucât nu se poate exclude posibilitatea unor probleme de siguranță/tolerabilitate sau eficacitate.

Deși se admite posibilitatea ca auditurile sau inspecțiile desfășurate în trecut la Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., India, să fi avut rezultate favorabile, se consideră că aspectele constatate cu ocazia inspecției comune realizate de BfArM și BASG în 2019 reflectă probleme mai ample, care țin de cultura organizațională și de managementul calității. Acestea pot afecta toate etapele de derulare a unui studiu și sunt prin natura lor fie dificil de identificat, fie imposibil de depistat în cursul unei inspecții. Având în vedere natura, gravitatea și amploarea constatărilor inspecției comune, nicio altă inspecție efectuată la unitate nu poate oferi garanții suficiente, deoarece este posibil să nu fi depistat încălcări grave ale BPC, chiar dacă acestea existau. Prin urmare, se consideră că aceste argumente nu demonstrează fiabilitatea studiilor menționate. CHMP nu poate exclude dincolo de orice îndoială posibilitatea ca încălcările critice ale BPC care au avut loc în unitate să fi afectat studiile menționate și consideră că studiile nu pot fi folosite pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Au fost puse la dispoziție rezultatele unui studiu de bioechivalență realizat în SUA cu medicamentul de referință autorizat în SUA. Conform articolului 10 din Directiva 2001/83/CE, bioechivalența trebuie stabilită în raport cu un medicament de referință autorizat în UE. Prin urmare, rezultatele obținute din studii de bioechivalență cu medicamente de referință din afara UE nu pot fi acceptate pentru demonstrarea bioechivalenței.

Deoarece nu a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE, cerințele articolului 10 din Directiva 2001/83/CE nu pot fi considerate îndeplinite, eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv. În consecință, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele vizate de această procedură de sesizare.

În ceea ce privește cererile de autorizare de punere pe piață incluse în această evaluare, CHMP consideră că, din motivele explicate mai sus, solicitanții nu au prezentat informații care să permită stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE și, prin urmare, cererile de autorizare de punere pe piață nu îndeplinesc criteriile de autorizare în prezent.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru autorizațiile de punere pe piață și cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor în cazul cărora componentele clinice și/sau bioanalitice ale studiilor de bioechivalență au fost realizate la Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., cu sediul în Navi Mumbai, India, încă de la înființarea unității sub numele de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

- CHMP a evaluat datele și informațiile disponibile furnizate de deținătorii/solicitanții autorizațiilor de punere pe piață, precum și informațiile transmise de Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- CHMP a considerat că datele alternative sau justificările referitoare la bioechivalență prezentate în sprijinul autorizațiilor de punere pe piață pentru sucroză ferică sau amoxicilină nu sunt suficiente pentru a stabili bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE. În plus, CHMP a considerat că Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. nu a prezentat nicio informație nouă care să schimbe concluziile formulate de echipele de inspecție.
- CHMP a concluzionat că informațiile pe care se bazează autorizația de punere pe piață/cererea de autorizare de punere pe piață sunt incorecte și că raportul beneficiu-risc este considerat nefavorabil pentru toate medicamentele autorizate și pentru toate cererile de autorizare de punere pe piață enumerate în anexa I.
- Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP concluzionează că:
 - a. Trebuie suspendate autorizațiile de punere pe piață a medicamentelor pentru care nu au fost prezentate date sau justificări referitoare la bioechivalență sau în cazul cărora acestea au fost considerate de CHMP insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa I), deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte, iar raportul beneficiu-risc al acestor autorizații este considerat nefavorabil în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE.

Condiția pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață este prevăzută în anexa III.

 - b. Cererile de autorizare de punere pe piață pentru care nu au fost prezentate date sau justificări referitoare la bioechivalență sau în cazul cărora acestea au fost considerate de CHMP insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa I) nu îndeplinesc criteriile de autorizare, deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte, iar raportul beneficiu-risc al acestor autorizații este considerat nefavorabil în conformitate cu articolul 26 din Directiva 2001/83/CE.