

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

De østrigske sundhedsmyndigheder (BASG) og den tyske lægemiddelstyrelse (BfArM) gennemførte den 14.-17. oktober 2019 en fælles GCP-inspektion hos kontraktforskningsorganisationen Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., der er hjemmehørende i Navi Mumbai 400 701, Indien. Inspektionen havde fokus på et bioækvivalensstudie, som denne virksomhed gennemførte i 2018 og 2019 med stoffet doxorubicin. Følgende kritiske observationer blev gjort under inspektionen, og de rejser alvorlig tvivl om pålideligheden af dataene fra bioækvivalensstudiet:

- De rapporterede farmakokinetiske profiler for frit doxorubicin og doxorubicinol for flere forsøgspersoner var usædvanligt ens. Det fremgik åbenlyst af den verifikation, der blev foretaget under inspektionen, at prøverne fra studiet ikke kunne være blevet tilfældigt blandet sammen. Ensartetheden af profilerne var af så stort et omfang, at det ikke kunne forklares, og der var alvorlig tvivl om, hvorvidt de rapporterede koncentrationer hos forsøgspersonerne egentlig stammede fra disse forsøgspersoner.
- Under inspektionen registrerede forsøgspersonalet bevidst en forkert rumtemperatur for at foregive, at rumtemperaturen i prøvebehandlingsområdet var inden for det acceptable temperaturområde.

Alvoren og omfanget af fundene under de tyske og østrigske myndigheders inspektion rejser alvorlig tvivl om pålideligheden af virksomhedens kvalitetsstyringssystem og om den overordnede pålidelighed af de data, som virksomheden har genereret siden dens etablering under navnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., og som er blevet indsendt som støtte for ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler i EU.

Den 19. februar 2020 indledte Tyskland (BfArM) derfor en indbringelsessag i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for produkter, som har været godkendt i EU på grundlag af kliniske studier, der er udført af denne virksomhed siden dens etablering under navnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., eller som afventer godkendelse, og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt disse lægemidlers markedsføringstilladelse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Begrebet bioækvivalens er af afgørende betydning i ansøgninger om generiske lægemidler i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. Formålet med at fastslå bioækvivalens er at påvise ækvivalens med hensyn til farmaceutisk kvalitet mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlet for at muliggøre en kobling til de prækliniske test og kliniske studier, der er relateret til referencelægemidlet.

Hvis bioækvivalensen ikke er fastslået, kan sikkerheden og virkningen således ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da der kan være forskel på biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de to lægemidler. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er større end referencelægemidlets, vil det kunne medføre højere eksponering for det aktive stof hos patienterne end tilsigtet, hvilket kan føre til hyppigere eller alvorligere bivirkninger. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er lavere end referencelægemidlets, vil det kunne medføre lavere eksponering for det aktive stof hos patienterne end tilsigtet, hvilket kan føre til ringere virkning eller forsinket eller endog manglende terapeutisk virkning.

I lyset af alvoren og omfanget af fundene under de tyske og østrigske myndigheders fælles GCP-inspektion, der giver anledning til alvorlige betænkeligheder ved egnetheden af kvalitetsstyringssystemet hos Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. og den overordnede pålidelighed af de data, som denne virksomhed har produceret, og som er indsendt som støtte for ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler i EU, anses data fra alle bioækvivalensstudier, som denne virksomhed har gennemført siden sin etablering under navnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.,

og som er indsendt til de kompetente myndigheder som dokumentation for lægemidlers bioækvivalens med deres respektive originalprodukt, for at være upålidelige.

Da der mangler pålidelige data, som påviser bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel, kan benefit/risk-forholdet for de produkter, der enten er godkendt, eller som søges godkendt baseret udelukkende på data fra Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. til påvisning af bioækvivalens, ikke anses som positivt, da risikoen for problemer med sikkerheden, tolerabiliteten eller virkningen ikke kan udelukkes.

Selvom det anerkendes, at audits eller inspektioner, der tidligere er blevet udført hos Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., Indien, kan have haft positive resultater, anses fundene under de tyske og østrigske myndigheders fælles inspektion i 2019 for at afspejle omfattende problemer i forhold til virksomhedskulturen og kvalitetsstyringen. Problemerne kan påvirke alle områder af gennemførelsen af studier og er på grund af deres karakter enten vanskelige eller umulige at opdage under en inspektion. I betragtning af karakteren, alvoren og omfanget af de fælles inspektionsfund ville eventuelle andre inspektioner på stedet ikke kunne bibringe tilstrækkelig sikkerhed, da de muligvis ikke ville have opdaget alvorlige GCP-overtrædelser, selvom de var til stede. Det vurderes derfor, at disse argumenter ikke godtgør, at man kan have tillid til de nævnte studier. CHMP kan ikke med rimelig sikkerhed udelukke, at kritiske GCP-overtrædelser i virksomheden har påvirket de nævnte studier, og er af den opfattelse, at man ikke kan have tillid til studierne i forhold til påvisning af bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel.

Der er fremlagt resultater af et bioækvivalensstudie, der er gennemført i USA med et amerikansk referencelægemiddel. I henhold til artikel 10 i direktiv 2001/83/EF skal bioækvivalensen fastslås i forhold til et EU-referencelægemiddel. Resultater fra bioækvivalensstudier med ikke-EU-referencelægemidler kan derfor ikke accepteres til påvisning af bioækvivalens.

Som følge af manglende påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet kan kravene i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke anses for at være opfyldt, og de pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed kan ikke klarlægges. Benefit/risk-forholdet kan derfor ikke betragtes som positivt. CHMP anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelsen for alle lægemidler, der er berørt af denne indbringelsesprocedure.

For så vidt angår de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er berørt af denne gennemgang, finder CHMP som følge af ovenstående, at ansøgerne ikke har fremsendt oplysninger, der gør det muligt at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, og ansøgningerne om markedsføringstilladelse opfylder derfor ikke aktuelt kriterierne for godkendelse.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP har fulgt proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, for hvilke de kliniske og/eller bioanalytiske dele af bioækvivalensstudierne er blevet udført af Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i Navi Mumbai, Indien, siden etableringen af virksomheden under dette navn.
- Udvalget gennemgik de tilgængelige data og oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse/ansøgerne samt oplysninger fra Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

- CHMP vurderede, at de alternative bioækvivalensdata og begrundelser, der var indsendt som støtte for markedsføringstilladelser for jernsukrose eller amoxicillin, var utilstrækkelige til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet. Desuden vurderede CHMP, at Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. ikke havde fremlagt nye oplysninger, som ændrede inspektionsholdenes konklusioner.
- Udvalget konkluderede, at oplysningerne til understøttelse af markedsføringstilladelse/ansøgning om markedsføringstilladelse er urigtige, og at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for alle de godkendte lægemidler og ansøgninger om markedsføringstilladelse, som er anført i bilag I.
- I overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF konkluderer CHMP derfor følgende:
 - a. Markedsføringstilladelserne for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller en begrundelse ikke er indsendt eller af CHMP ikke anses som fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag I), bør suspenderes, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke kan anses som positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Betingelsen for at ophæve suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.
 - b. Ansøgningerne om markedsføringstilladelse for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller en begrundelse ikke er fremlagt eller af CHMP ikke anses som fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag I), opfylder ikke kriterierne for godkendelse, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 26 i direktiv 2001/83/EF.