

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Itävallan terveydenhoidon turvallisuutta valvova virasto BASG sekä lääkkeistä ja lääkinnällisistä laitteista vastaava Saksan liittotasavallan laitos BfArM tekivät 14.–17. lokakuuta 2019 yhdessä hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevan tarkastuksen Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. -sopimustutkimuslaitokseen, joka sijaitsee Navi Mumbaissa Intiassa (postinumeroalue 400 701). Tarkastus kohdistui biologista samanarvoisuutta koskevaan tutkimukseen, jonka tämä sopimustutkimuslaitos teki vuosina 2018 ja 2019 doksorubisiini-lääkeaineesta. Tarkastuksen aikana tehtiin seuraavat kriittiset havainnot, jotka aiheuttavat vakavaa huolta tästä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta saatujen tietojen luotettavuudesta:

- Doksorubisiinista ja doksorubisinolista ilmoitettujen farmakokineettisten profiilien todettiin olevan useilla potilailla poikkeuksellisen samankaltaiset. Tarkastuksen aikana tehdyn todentamisen perusteella oli selvää, etteivät tutkimusnäytteet olisi voineet sekoittua vahingossa. Profiilit olivat niin samankaltaisia, ettei sitä voitu selittää mitenkään, ja oli vakavia epäilyksiä siitä, perustuivatko tutkimuspotilailta ilmoitetut pitoisuudet todella näihin potilaisiin.
- Tarkastuksen aikana tutkimushenkilökunta kirjasi tarkoituksellisesti virheellisen huonelämpötilan, jotta voitiin väittää, että näytteiden käsittelyalueen huonelämpötila oli hyväksyttävä.

BASG:n ja BfArM:n tekemän tarkastuksen löydösten vakavuus ja laajuus aiheuttavat vakavaa huolta Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:n laadunhallintajärjestelmän asianmukaisuudesta ja yleensä tämän sopimustutkimuslaitoksen tuottamien tietojen luotettavuudesta siitä lähtien, kun tämä laitos on perustettu nimellä Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. Näitä tietoja on toimitettu lääkevalmisteiden myyntilupahakemusten tueksi EU:hun.

Tämän vuoksi Saksa (BfArM) käynnisti 19. helmikuuta 2020 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn. Se pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, jotka on hyväksytty EU:ssa Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.:ssä tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella siitä lähtien, kun Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. on perustettu tällä nimellä, tai joiden hyväksyntämenettely on käynnissä, ja antamaan suosituksen siitä, tulisiko näiden valmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisia geneerisiä lääkevalmisteita koskevissa hakemuksissa biologisen samanarvoisuuden käsite on hyvin keskeinen. Biologisen samanarvoisuuden vahvistamisen tarkoituksena on osoittaa biologisten lääkkeiden laadun vastaavuus geneerisen lääkevalmisteen ja viitevalmisteen välillä viitevalmistella tehtyjen prekliinisten tutkimusten ja kliinisten tutkimusten tulosten rinnastamista (bridging) varten.

Jos biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, rinnakkaisvalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei voida ekstrapoloida EU:n hyväksymän viitevalmisteen perusteella, koska näiden kahden lääkevalmisteen vaikuttavan aineen biologisessa hyötyosuudessa voi olla eroja. Jos rinnakkaisvalmisteen biologinen hyötyosuus on suurempi kuin viitevalmisteen biologinen hyötyosuus, potilaat altistuvat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua enemmän, jolloin haittavaikutusten ilmaantuvuus tai vakavuus voi lisääntyä. Jos rinnakkaisvalmisteen biologinen hyötyosuus on pienempi kuin viitevalmisteen biologinen hyötyosuus, potilaat altistuvat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua vähemmän, jolloin lääkkeen teho voi olla heikompi, lääke voi tehoata hitaammin tai hoitovaikutusta ei kenties ole lainkaan.

Koska hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevassa tarkastuksessa, jonka BASG ja BfArM toteuttivat yhdessä Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.:ssä, tehtyjen löydösten vakavuus ja laajuus aiheuttavat vakavaa huolta Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:n laadunhallintajärjestelmän

asianmukaisuudesta ja yleensä niiden sopimustutkimuslaitoksen tuottamien tietojen luotettavuudesta, joita on toimitettu lääkevalmisteiden myyntilupahakemusten tueksi EU:hun. Tämän vuoksi kaikista biologista samanarvoisuutta koskevista tutkimuksista, jotka on tehty Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:ssä siitä lähtien, kun laitos on perustettu nimellä Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., saatuja tietoja, joita on toimitettu toimivaltaisille viranomaisille lääkevalmisteiden biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi viitevalmisteeseen nähden, pidetään epäluotettavina.

Koska ei ole luotettavia tietoja, jotka osoittaisivat biologisen samanarvoisuuden EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa, niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta, joiden myyntilupa on myönnetty tai joille sitä on haettu vain Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:n biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi tuottamien tietojen perusteella, ei voida pitää suotuisana, koska turvallisuuteen/siedettävyyteen tai tehoon liittyviä ongelmia ei voida sulkea pois.

Vaikka Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:ssä Intiassa aiemmin tehtyjen tarkastusten tulokset ovat voineet olla myönteisiä, BfArM:n ja BASG:N vuonna 2019 yhdessä tekemän tarkastuksen löydösten katsotaan kuvastavan laajempia yrityskulttuuriin ja laadunhallintaan liittyviä ongelmia. Ne voivat vaikuttaa tutkimuksen tekemisen kaikkiin osa-alueisiin, ja luonteensa vuoksi niitä on joko vaikea tunnistaa tai suorastaan mahdoton havaita tarkastuksen aikana. Kun otetaan huomioon yhteisen tarkastuksen löydösten luonne, vakavuus ja laajuus, mistään muusta paikan päällä tehdystä tarkastuksesta ei saada riittävää varmistusta, koska niissä ei välttämättä ole havaittu hyvään kliiniseen tutkimustapaan kohdistuvia vakavia rikkomuksia, vaikka niitä on voinut olla. Sen vuoksi näiden argumenttien ei voida katsoa osoittavan, että mainittuihin tutkimuksiin voidaan luottaa. Lääkevalmistekomitea ei voi sulkea pois sitä perusteltua epäilystä, että hyvän kliinisen tutkimustavan kriittiset rikkomukset tutkimuslaitoksessa ovat vaikuttaneet mainittuihin tutkimuksiin. Komitea katsoo, ettei biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa voida osoittaa luotettavasti näiden tutkimusten pohjalta.

Tuloksia on toimitettu Yhdysvalloissa tehdystä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta, jossa on käytetty yhdysvaltalaista viitevalmistetta. Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan mukaan biologinen samanarvoisuus on kuitenkin osoitettava EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden. Näin ollen sellaisesta biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta saatuja tuloksia, jossa on käytetty muita kuin EU:ssa hyväksyttyjä viitevalmisteita, ei voida hyväksyä biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen.

Koska biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu, direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan vaatimuksia ei ole noudatettu eikä asianomaisten lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa voida vahvistaa, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää myönteisenä. Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kaikkien tähän lausuntomenettelyyn kuuluvien lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti.

Tähän arviointiin sisältyvien myyntilupahakemusten osalta lääkevalmistekomitea katsoo edellä esitetyistä syistä, että hakijat eivät ole toimittaneet tietoja, joilla olisi voitu osoittaa biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa, joten myyntilupahakemukset eivät täytä myyntiluvan myöntämisen ehtoja.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski sellaisten lääkevalmisteiden myyntilupia ja myyntilupahakemuksia, joiden biologisen samanarvoisuuden tutkimusten kliiniset ja/tai bioanalyyttiset osiot on tehnyt Panexcell Clinical

Laboratories Priv. Ltd (joka sijaitsee Navi Mumbaissa Intiassa) siitä lähtien, kun laitos on perustettu nimellä Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, myyntiluvan haltijoiden/hakijoiden toimittamat tiedot sekä Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:n toimittamat tiedot.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät vaihtoehtoiset biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot tai perustelut, jotka oli toimitettu rautasukroosin tai amoksisilliinin myyntilupahakemusten tueksi, riittäneet osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, ettei tarkastusryhmien tekemiä päätelmiä ollut aihetta muuttaa Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd:n toimittamien uusien tietojen perusteella.
- Komitea katsoi, että myyntilupaa tai myyntilupahakemusta tukevat tiedot ovat virheellisiä ja että yhdenkään liitteessä I luetellun myyntiluvan saaneen lääkevalmisteen ja myyntilupahakemuksen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.
- Lääkevalmistekomitea toteaa direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti seuraavaa:
 - a. Myyntiluvat on peruutettava niiltä lääkevalmisteilta, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot ja perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa (liite I), koska myyntilupien tueksi toimitetut tiedot eivät ole asianmukaisia ja koska näihin myyntilupiin liittyvien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa tarkoitetulla tavalla.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamista koskeva ehto on esitetty liitteessä III.
 - b. Myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot ja perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa (liite I), eivät täytä myyntiluvan myöntämisen ehtoja, koska myyntilupien tueksi toimitetut tiedot eivät ole asianmukaisia ja koska näihin myyntilupiin liittyvien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 26 artiklassa tarkoitetulla tavalla.