

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De federale dienst voor veiligheid in de gezondheidszorg (BASG) in Oostenrijk en het federaal instituut voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (BfArM) in Duitsland hebben van 14 tot en met 17 oktober 2019 een gezamenlijke inspectie van de naleving van goede klinische praktijken (GCP-inspectie) uitgevoerd bij de contractonderzoeksorganisatie (CRO) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., gevestigd in Navi Mumbai 400 701, India. Deze inspectie was gericht op een bio-equivalentieonderzoek dat deze CRO in 2018 en 2019 heeft uitgevoerd voor de stof doxorubicine. De inspectie heeft de volgende kritische bevindingen opgeleverd, die ernstige twijfels hebben doen rijzen over de betrouwbaarheid van de gegevens van dit bio-equivalentieonderzoek:

- De gemelde farmacokinetische profielen voor vrij doxorubicine en doxorubicinol van verschillende proefpersonen bleken uitzonderlijk grote overeenkomsten te vertonen. Uit de tijdens de inspectie verrichte verificatieonderzoek bleek dat onderzoeksmonsters niet per ongeluk konden zijn verwisseld. De overeenkomsten tussen de profielen waren onverklaarbaar groot, zodat er ernstige twijfels rezen of de gemelde concentraties daadwerkelijk bij deze proefpersonen waren vastgesteld.
- Tijdens de inspectie werd door het bij de studie betrokken personeel doelbewust de verkeerde kamertemperatuur gedocumenteerd om te doen voorkomen dat de kamertemperatuur in de ruimte waar de monsters werden verwerkt, binnen het acceptatiebereik viel.

De ernst en de draagwijdte van de bevindingen van BASG en BfArM geven aanleiding tot ernstige bezorgdheid over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. en over de algehele betrouwbaarheid van de gegevens die sinds de vestiging van de locatie onder de naam Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. door deze CRO zijn gegenereerd en die ter ondersteuning van de vergunningaanvragen voor geneesmiddelen in de EU zijn ingediend.

Duitsland (BfArM) heeft daarom op 19 januari 2020 een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet en het CHMP verzocht te beoordelen welke gevolgen de voornoemde bedenkingen hebben voor de baten-risicoverhouding van producten die op basis van klinische proeven die sinds de vestiging van de locatie onder de naam Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. werden uitgevoerd, in de EU zijn goedgekeurd of ter goedkeuring zijn voorgelegd, en een aanbeveling te doen over de vraag of de handelsvergunningen voor deze geneesmiddelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Bij aanvragen voor generieke geneesmiddelen krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG is het concept bio-equivalentie van fundamenteel belang. Het doel van het vaststellen van bio-equivalentie is de gelijkwaardigheid van de biofarmaceutische kwaliteit van het generieke geneesmiddel met die van een referentiegeneesmiddel aan te tonen, teneinde een beroep te kunnen doen op de gegevens van de voor het referentiegeneesmiddel uitgevoerde preklinische proeven en klinische proeven.

Wanneer geen bio-equivalentie wordt vastgesteld, kunnen de veiligheid en werkzaamheid van het EU-referentiegeneesmiddel niet naar het generieke middel worden geëxtrapoleerd, aangezien de biologische beschikbaarheid van de werkzame stof van de twee geneesmiddelen mogelijk verschillend is. Indien de biologische beschikbaarheid van het generieke middel hoger is dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, kan dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die hoger is dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een toename van de incidentie of ernst van bijwerkingen. Indien de biologische beschikbaarheid van het generieke middel lager is dan die van het referentiegeneesmiddel, kan dit resulteren in een blootstelling van patiënten

aan de werkzame stof die lager is dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een geringere werkzaamheid of een vertraging of zelfs het uitblijven van therapeutisch effect.

Gezien de ernst en de draagwijdte van de bevindingen van de gezamenlijke GCP-inspectie door BASG en BfArM bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., die aanleiding geven tot ernstige bezorgdheid over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. en de algehele betrouwbaarheid van de gegevens die door deze CRO zijn gegenereerd en ter ondersteuning van de vergunningaanvragen voor geneesmiddelen in de EU zijn ingediend, worden de gegevens van alle bio-equivalentieonderzoeken die sinds de vestiging van de locatie onder de naam Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. zijn uitgevoerd en bij de bevoegde autoriteiten zijn ingediend om de bio-equivalentie van geneesmiddelen met de originator (het oorspronkelijke geneesmiddel) aan te tonen, onbetrouwbaar geacht.

Bij gebrek aan betrouwbare gegevens die bio-equivalentie met een EU-referentiegeneesmiddel aantonen, kon de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die alleen zijn goedgekeurd of ter goedkeuring zijn voorgelegd op basis van gegevens die bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. met het oog op het aantonen van bio-equivalentie zijn gegenereerd, niet als gunstig worden aangemerkt, aangezien mogelijke problemen in verband met de veiligheid/verdraagbaarheid of werkzaamheid niet kunnen worden uitgesloten.

Weliswaar hebben controles of inspecties die in het verleden bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., India, zijn verricht, mogelijk positieve resultaten opgeleverd, maar de bevindingen van de in 2019 uitgevoerde gezamenlijke inspectie door BfArM en BASG wijzen op bredere problemen op het gebied van bedrijfscultuur en kwaliteitsbeheer. Deze problemen kunnen van invloed zijn op alle aspecten van de uitvoering van proeven en zijn, vanwege hun aard, moeilijk vast te stellen of niet te detecteren tijdens een inspectie. Gezien de aard, de ernst en de draagwijdte van de bevindingen van de gezamenlijke inspectie bieden andere op de locatie uitgevoerde inspecties onvoldoende garantie, aangezien ernstige inbreuken op de GCP mogelijk niet zijn vastgesteld, ook al was daar mogelijk wel sprake van. Daarom wordt geoordeeld dat deze argumenten niet aantonen dat de genoemde onderzoeken betrouwbaar zijn. Het CHMP kan redelijkerwijs niet uitsluiten dat kritieke inbreuken op de GCP op de locatie van invloed zijn geweest op de genoemde onderzoeken en is van oordeel dat de onderzoeken niet betrouwbaar genoeg zijn om bio-equivalentie met het EU-referentiegeneesmiddel te kunnen vaststellen.

Er zijn resultaten overgelegd van een in de VS uitgevoerd onderzoek naar bio-equivalentie met het VS-referentiegeneesmiddel. Volgens artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG moet de bio-equivalentie ten opzichte van een in de EU toegelaten referentiegeneesmiddel worden vastgesteld. Resultaten van onderzoeken naar bio-equivalentie met niet-EU-referentiegeneesmiddelen kunnen daarom niet worden aanvaard voor het aantonen van genoemde bio-equivalentie.

Aangezien de bio-equivalentie met het EU-referentiegeneesmiddel niet is aangetoond, kan niet worden geconcludeerd dat is voldaan aan de vereisten van artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG, kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de betreffende geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan de baten-risicoverhouding derhalve niet als gunstig worden aangemerkt. Het CHMP beveelt daarom aan de vergunningen voor het in de handel brengen te schorsen voor alle geneesmiddelen waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Wat betreft vergunningaanvragen die door deze beoordeling worden geraakt, is het CHMP van mening dat de aanvragers, om de hierboven uiteengezette redenen, geen informatie hebben overgelegd op grond waarvan bio-equivalentie met het EU-referentiegeneesmiddel kan worden vastgesteld, en dat de vergunningaanvragen daarom op dit moment niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat

- het CHMP de in artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde procedure heeft gevolgd voor handelsvergunningen en vergunningaanvragen voor geneesmiddelen waarvoor de klinische en/of bio-analytische onderdelen van de bio-equivalentieonderzoeken bij Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., gevestigd in Navi Mumbai, India, werden uitgevoerd sinds de vestiging van de locatie onder de naam Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- het CHMP de beschikbare gegevens en de door de houders/aanvragers van een handelsvergunning ingediende informatie alsook de door Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. ingediende informatie heeft beoordeeld;
- het CHMP van oordeel was dat de alternatieve bio-equivalentiegegevens en de motiveringen die ter onderbouwing van de handelsvergunningen voor ijzersucrose of amoxicilline zijn ingediend, onvoldoende waren om bio-equivalentie met het EU-referentiegeneesmiddel te kunnen vaststellen. Bovendien was het CHMP van mening dat Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. geen nieuwe informatie heeft overgelegd op basis waarvan de door de inspectieteams getrokken conclusies zouden moeten worden gewijzigd;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunning/vergunningaanvraag onjuist zijn en dat de baten-risicoverhouding voor alle in bijlage I genoemde goedgekeurde geneesmiddelen en vergunningaanvragen niet als gunstig wordt beschouwd;
- concludeert het CHMP in overeenstemming met de artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG dat:
 - a. handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die door het CHMP ontoereikend werden geacht om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage I), moeten worden geschorst, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG niet gunstig is.

De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen wordt uiteengezet in bijlage III;
 - b. de vergunningaanvragen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die door het CHMP ontoereikend werden geacht om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage I), niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring, aangezien ter ondersteuning van aanvragen voor de handelsvergunningen ingediende gegevens onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 26 van Richtlijn 2001/83/EG niet gunstig is.