

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den federala myndigheten för hälso- och sjukvårdssäkerhet (BASG, Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) i Österrike och det federala institutet för läkemedel och medicintekniska produkter (BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) i Tyskland genomförde den 14-17 oktober 2019 en gemensam inspektion av god klinisk sed hos kontraktsforskningsorganisationen (CRO) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i Navi Mumbai 400 701, Indien. Inspektionen koncentrerades på en bioekvivalensprövning av substansen doxorubicin som denna CRO utfört under 2018 och 2019. Följande kritiska iakttagelser gjordes under inspektionen, vilka väcker allvarliga tvivel när det gäller tillförlitligheten hos data från denna bioekvivalensstudie:

- De rapporterade farmakokinetiska profilerna för fritt doxorubicin och doxorubicinol konstaterades hos flera försökspersoner vara ytterst lika varandra. Av verifieringen som utfördes under inspektionen framgick det att studieproverna inte kunde ha förväxlats oavsiktligt. Profilerna var lika i så hög utsträckning att de inte kunde förklaras och det fanns allvarliga tvivel huruvida de rapporterade koncentrationerna från försökspersonerna härrörde från dessa.
- Under inspektionen dokumenterade studiepersonalen avsiktligt felaktig rumstemperatur, för att ge sken av att rumstemperaturen i provberedningsområdet låg inom acceptansintervallet.

Allvaret och omfattningen av fynden från inspektionen utförd av BASG och BfArM väcker allvarliga farhågor avseende kvalitetssäkringssystemets lämplighet hos Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. och om den allmänna tillförlitligheten hos de data som tagits fram av denna CRO efter att anläggningen inrättats under namnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. och som har lämnats in till stöd för ansökningarna om godkännande för försäljning av läkemedel i EU.

Den 19 februari 2020 inledde Tyskland (BfArM) därför ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och uppmanade kommittén för humanläkemedel (CHMP) att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för de produkter som godkänts i EU på grundval av kliniska prövningar utförda vid Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. efter att anläggningen inrättats under namnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., eller för de produkter som väntar på godkännande, samt att utfärda en rekommendation om godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

I ansökningar avseende generiska läkemedel enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG är begreppet bioekvivalens av grundläggande betydelse. Syftet med att fastställa bioekvivalens är att visa på likvärdighet i biofarmaceutisk kvalitet mellan det generiska läkemedlet och ett referensläkemedel, för att möjliggöra överbrygning från de prekliniska tester och kliniska prövningar som utförts på referensläkemedlet.

I det fall bioekvivalens inte fastställs kan säkerhet och effekt inte extrapoleras från ett EU-referensläkemedel till det generiska läkemedlet, eftersom den aktiva substansens biotillgänglighet kan skilja sig åt mellan de två läkemedlen. Om det generiska läkemedlets biotillgänglighet är högre än referensläkemedlets kan det medföra att patienter utsätts för en högre exponering för den aktiva substansen än avsett, vilket kan leda till en ökning av biverkningarnas incidens eller allvarlighetsgrad. Om det generiska läkemedlets biotillgänglighet är lägre än referensläkemedlets kan det medföra att patienter utsätts för en lägre exponering för den aktiva substansen än avsett, vilket kan leda till en minskad effekt, en fördröjning eller till och med avsaknad av terapeutisk effekt.

Med tanke på allvaret och omfattningen av fynden från den gemensamma inspektionen av god klinisk sed utförd av BASG och BfArM vid Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., vilka leder till allvarliga farhågor avseende kvalitetssäkringssystemets lämplighet vid Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

och den allmänna tillförlitligheten hos de data som tagits fram av denna CRO och lämnats in till stöd för ansökningarna om godkännande för försäljning av läkemedel inom EU, anses data som härrör från alla bioekvivalensstudier utförda vid Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. efter att anläggningen inrättats under namnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., och vilka lämnats in till de behöriga myndigheterna för att visa läkemedlens bioekvivalens med respektive originalläkemedel, vara otillförlitliga.

I avsaknad av tillförlitliga data som visar på bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel kunde nytta-riskförhållandet för läkemedel som antingen godkänts för försäljning eller för vilka godkännande för försäljning söks baserat endast på data från Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. för att visa på bioekvivalens inte anses vara positivt, eftersom risken för problem med säkerhet/tolerabilitet eller effekt inte kan uteslutas.

Även om det har konstaterats att tidigare granskningar eller inspektioner av Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i Indien kan ha fått positiva resultat anses det att resultaten av den gemensamma inspektionen utförd av BfArM och BASG år 2019 visar på mer omfattande problem med företagskulturen och kvalitetssäkringen. Dessa problem kan påverka alla områden för provningens genomförande och är på grund av sin art antingen svåra att identifiera eller omöjliga att upptäcka under en inspektion. Med tanke på arten, allvaret och omfattningen av den gemensamma inspektionens iakttagelser skulle en annan inspektion som utförs på anläggningen inte ge tillräckliga garantier eftersom den kanske inte upptäcker allvarliga överträdelser av god klinisk sed, även om sådana förekommer. Därför görs bedömningen att dessa argument inte visar att de nämnda studierna är tillförlitliga. CHMP kan inte utom rimligt tvivel utesluta att allvarliga överträdelser av god klinisk sed på anläggningen har påverkat de nämnda studierna och anser att studierna inte är tillförlitliga när det gäller att fastställa bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet.

Resultaten av en bioekvivalensstudie utförd i USA med USA:s referensprodukt har lämnats in. Enligt artikel 10 i direktiv 2001/83/EG måste bioekvivalens fastställas gentemot ett EU-referensläkemedel. Resultat från bioekvivalensstudier vid användning av referensläkemedel från länder utanför EU kan därför inte godtas för att visa på nämnda bioekvivalens.

Om bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet inte har kunnat visas kan kraven i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte anses vara uppfyllda, effekten och säkerheten hos de berörda läkemedlen kan inte fastställas och därför kan nytta-riskförhållandet inte anses vara positivt. CHMP rekommenderar därför tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för alla läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande.

För de ansökningar om godkännande för försäljning som ingår i denna granskning anser CHMP, av de skäl som angivits ovan, att de sökande inte har lämnat in information som gör det möjligt att fastställa bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet och att ansökningarna om godkännande för försäljning därför för närvarande inte uppfyller kriterierna för godkännande.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är som följer:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för godkännanden för försäljning samt ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel, för vilka de kliniska och/eller bioanalytiska delarna av bioekvivalensstudierna utförts vid Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., som har sitt säte i Navi Mumbai i Indien, efter att anläggningen inrättats under namnet Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

- CHMP granskade alla tillgängliga data och all information från innehavarna/sökandena av godkännande för försäljning, liksom information från Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- CHMP ansåg att de alternativa bioekvivalensdata eller motiveringar som lämnats in till stöd för godkännandena för försäljning av järnsackaros eller amoxicillin inte var tillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet. Dessutom fann CHMP att ingen ny information som har tillhandahållits av Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. ändrade de slutsatser som dragits av inspektionsgrupperna.
- CHMP kom fram till att de specifika uppgifter som inlämnats till stöd för godkännande för försäljning/ansökan om godkännande för försäljning är felaktiga och att nytta-riskförhållandet anses inte vara gynnsamt för alla de godkända läkemedel och ansökningar om godkännande för försäljning som anges i bilaga I.
- I enlighet med artiklarna 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG drar därför CHMP följande slutsatser:
 - a. Godkännanden för försäljning av läkemedel, för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller av CHMP har ansetts vara otillräckliga för fastställande av bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet (bilaga I), bör upphävas tillfälligt eftersom de specifika uppgifter som inlämnats till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning inte anses vara gynnsamt i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

Villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning anges i bilaga III.
 - b. Ansökningar om godkännande för försäljning, för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller av CHMP har ansetts vara otillräckliga för fastställande av bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet (bilaga I), uppfyller inte kriterierna för godkännande eftersom de specifika uppgifter som inlämnats till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning inte anses vara gynnsamt i enlighet med artikel 26 i direktiv 2001/83/EG.