

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Mellan 29 september 2015 och 9 oktober 2015 utförde FDA (Food and Drug Administration) i USA en inspektion av god klinisk sed (GCP) vid bioanalytiskanläggningen Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Indien.

Vid inspektionen upptäcktes signifikanta fall av försummelse, inklusive substitution och manipulation av prover från studiepatienter. Fynden som rapporterades under denna inspektion väcker allvarliga tvivel när det gäller tillförlitligheten hos data från bioekvivalensstudier (klinisk och bioanalytisk del) som framställts på platsen. Därför drog FDA slutsatsen att kliniska och bioanalytiska studier som utförts av Semler Research Private Limited i Bangalore, Indien inte är godtagbara till följd av farhågor angående dataintegritet¹.

Även Världshälsoorganisationen (WHO) inspekterade samma bioanalytiskanläggning och Semlers kliniska anläggning belägen på PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indien mellan 27 och 31 januari 2015, och gjorde en uppföljande inspektion mellan 2 och 5 december 2015 för att verifiera överensstämmelse med GLP och GCP. Inspektionerna avslöjade kritiska och stora avvikelser vilket ledde till att WHO publicerade en "notice of concern"². WHO drog slutsatsen att fynden indikerar att det finns en generell eller systematisk avvikelse från allmänt vedertagna kvalitetsstandarder, som inte kan tillskrivas en eller två enskilda personer som arbetar utanför kvalitetssäkringssystemet. På dessa grunder rekommenderade WHO:s "pre-qualification team" (PQT) ett omedelbart stopp för alla inlämningar av underlag som helt eller delvis grundades på involvering från Semler tills det har verifierats att de underliggande problemen har lösts på ett adekvat sätt.

Fynden vid FDA:s och WHO:s inspektioner väcker allvarliga farhågor avseende lämpligheten hos kvalitetssäkringssystemet vid dessa platser och följaktligen även tillförlitligheten hos de data som lämnats in för ansökningar om godkännande för försäljning i EU:s medlemsländer.

Med tanke på de fynd som beskrivs ovan och nödvändigheten att skydda den allmänna hälsan inom EU, ansåg Storbritannien, Tyskland, Spanien, Nederländerna och Danmark att det är i unionens intresse att hänskjuta frågan till CHMP och begära att de bedömer de ovannämnda fyndens påverkan på nytta-riskförhållanden för läkemedlen som har godkänts av medlemsländerna på basis av relevanta prövningar som utförts på dessa platser och även för väntande ansökningar om godkännande för försäljning.

CHMP ombads i synnerhet att lämna ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida ansökningar om godkännande för försäljning av dessa läkemedel skulle upprätthållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Fynden från FDA:s och WHO:s inspektioner väcker allvarliga farhågor avseende lämpligheten hos kvalitetssäkringssystemet som används vid Semler JP Nagar- och Sakar Nagar-anläggningarna. Data från alla bioekvivalensstudier som utförts vid Semler Research Private Limited i Bangalore Indien och lämnats in till de behöriga myndigheterna för att påvisa bioekvivalens för läkemedel med deras originalläkemedel betraktas som otillförlitliga. Därför är bioekvivalens inte fastställd för dessa läkemedel.

För ett läkemedel med ett godkännande för försäljning eller ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, är bioekvivalens avgörande för slutsatsen att effekt och säkerhet är jämförbara med dem för referensläkemedlet.

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

Där bioekvivalens inte fastställts kan inte säkerhet och effekt extrapoleras från EU:s referensläkemedel till den generiska produkten eftersom den aktiva substansens biotillgänglighet kan skilja sig åt mellan de två läkemedlen. Om det generiska läkemedlets biotillgänglighet var större än referensläkemedlets skulle detta medföra att patienter utsätts för en högre exponering för den aktiva substansen än den avsedda, vilket potentiellt leder till en ökning av biverkningarnas incidens eller svårighetsgrad. Om det generiska läkemedlets biotillgänglighet var lägre än referensläkemedlets skulle detta medföra att patienter utsätts för en lägre exponering för den aktiva substansen än den avsedda, vilket potentiellt leder till en minskad effekt, en fördröjning eller t.o.m. avsaknad av terapeutisk effekt.

För läkemedel som antingen godkänts eller där man ansöker om godkännande för försäljning baserat på data som framställts vid Semler, är därför bioekvivalens inte fastställd och nytta-riskförhållandet kan inte betraktas som positivt, eftersom risken för problem med säkerhet/tolerabilitet eller effekt inte kan uteslutas.

I sin egen undersökning och analys av studierna som berördes av FDA:s inspektion, och även i sin undersökning avseende liknande avvikelser eller mönster i andra studier, fann Semler ingen entydig evidens för olämplig manipulation, substitution eller sammanblandning av data. Ett antal korrigerande och preventiva åtgärder (CAPA) föreslås eller har redan införts för att åtgärda fynden från FDA:s och WHO:s inspektioner.

Korrigerande och preventiva åtgärder som införts efter FDA:s och WHO:s inspektioner kan emellertid inte korrigera bristerna i kvalitetssystemet som observerades under dessa två inspektioner. Därför måste bioekvivalens för läkemedlen som berörs av detta förfarande fastställas med användning av alternativa data.

För läkemedel där det inte finns några alternativa data att tillgå för att fastställa bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel, är de främsta argumenten som lagts fram av innehavarna av godkännande för försäljning/de sökande dessa:

- Ny analys och granskningar av data för specifika studier pekade inte på några avvikelser. Med tanke på bristerna i kvalitetssäkringssystemet som användes på dessa platser, kan inte resultat och kontroller av dataintegritet för enskilda studier av innehavarna av godkännandet för försäljning göra bioekvivalensstudierna som utförts vid Semler Research Center godtagbara som basis för ett godkännande för försäljning.
- I några fall påpekade innehavarna av godkännandet för försäljning att endast vissa delar av studien hade utförts vid Semler, och de återstående delarna hade utförts på en annan plats. Detta förändrar inte det faktum att alla data som framställs vid Semler betraktas som otillförlitliga och därför inte kan användas för att påvisa bioekvivalens.
- Farmakovigilansdata för specifika läkemedel som ingår i detta förfarande har inte indikerat några problem som skulle kunna hänföras till icke-bioekvivalens, t.ex. minskad effekt eller försämrad säkerhet och tolerabilitet. Farmakovigilansaktiviteter kan emellertid sakna förmågan att detektera en signal som gäller effekt eller säkerhet eller tolerabilitet, och därför anser CHMP att frånvaron av en farmakovigilanssignal inte ger tillräcklig försäkran för att man ska kunna sluta sig till ett positivt nytta-riskförhållande i frånvaro av påvisandet av bioekvivalens med EU:s referensläkemedel.
- I några fall påpekades att läkemedel som innehåller vissa aktiva substanser skulle kunna vara lämpliga för en biowaiver (undantag från kravet att visa bioekvivalens). Någon formell begäran lämnades dock inte in och den utförliga information som krävs för att bedöma lämpligheten för en biowaiver gjordes inte tillgänglig av innehavarna av godkännandet för försäljning/de sökande.

- För några läkemedel kan det finnas tillgängliga resultat från bioekvivalensdata för läkemedel som inte är EU-referensläkemedel. Enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG är dessa data inte godtagbara som stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för de berörda läkemedlen och kan inte ersätta kravet att påvisa bioekvivalens mellan testläkemedel och ett lämpligt EU-referensläkemedel.

Alternativa data lämnades in för att påvisa bioekvivalensen för läkemedel som innehåller abakavir/lamivudin och ett EU-referensläkemedel. Efter en bedömning av de alternativa uppgifterna rekommenderar CHMP att godkännandena för försäljning för läkemedel som innehåller abakavir/lamivudin (bilaga IA) upprätthålls, och drar slutsatsen när det gäller ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som innehåller abakavir/lamivudin, att bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har påvisats via alternativa data.

Eftersom bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel inte har kunnat påvisas kan kraven i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte anses vara uppfyllda och effekten och säkerheten hos de berörda läkemedlen kan inte fastställas, och därför kan nytta-riskförhållandet inte anses vara positivt. Därför rekommenderar CHMP att godkännandena för försäljning tillfälligt ska upphävas för alla återstående läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande (bilaga IB), eftersom bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel inte har påvisats. Kommittén rekommenderar därför att dessa godkännanden för försäljning (bilaga IB) tillfälligt bör upphävas om inte de relevanta nationella behöriga myndigheterna anser att läkemedlet är av kritisk betydelse. För godkännande(n) för försäljning för ett läkemedel som anses vara av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet uppskjutas i de(n) relevanta EU-medlemsstaten (EU-medlemsstaterna) under en period på högst tjugofyra månader från kommissionens beslut. Om EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse ska det tillfälliga upphävandet av det berörda godkännandet för försäljning gälla.

För dessa läkemedel som EU-medlemsstater anser vara av kritisk betydelse ska innehavare av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel inom 12 månader efter kommissionens beslut.

Ett godkänt läkemedel som är listat i bilaga IB kan anses vara av kritisk betydelse av EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna baserat på utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet, med beaktande av tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive EU-medlemsstat eller EU-medlemsstater och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas.

För alla andra ansökningar om godkännande för försäljning (bilaga IB) anser CHMP att de sökande inte lämnat in information som gör det möjligt att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel och att ansökningarna om godkännande för försäljning därför inte uppfyller kriterierna för godkännande för närvarande.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel (CHMP)

Skälen är som följer:

- CHMP behandlade 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 Semler, Bangalore, Indien.
- CHMP har granskat alla tillgängliga data och all information från innehavarna av godkännande för försäljning/sökanden, liksom information från Semler Research Centre Private Ltd.

- CHMP kom fram till att uppgifterna till stöd för godkännandet för försäljning/ansökan om godkännande för försäljning inte stämmer och att nytta-riskförhållandet därför inte kan anses vara positivt för
 - godkända läkemedel och ansökningar om godkännande för försäljning för vilka det lämnats in alternativa bioekvivalensdata eller en motivering, men där CHMP ansåg att dessa var otillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel (bilaga IB),
 - godkända läkemedel och ansökningar om godkännande för försäljning för vilka det inte lämnats in några alternativa bioekvivalensdata eller någon motivering (bilaga IB).
- CHMP kom fram till att det finns alternativa data som fastställer bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel för både de godkännanden för försäljning och de ansökningar om godkännande för försäljning som nämns i bilaga IA.

I enlighet med artikel 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CHMP följande:

- a. Godkännanden för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som CHMP ansåg var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel (bilaga IB), bör tillfälligt upphävas eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning inte betraktas som gynnsamma i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

Villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning finns i bilaga III.

Vissa av dessa godkända läkemedel kan av enskilda EU-medlemsstater anses vara av kritisk betydelse baserat på utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet, tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive EU-medlemsstat eller EU-medlemsstater och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas. Där de relevanta nationella behöriga myndigheterna i EU-medlemsstaterna på grundval av dessa kriterier anser att ett läkemedel är av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet av det eller de berörda godkännandena för försäljning senareläggas med den tid under vilken läkemedlet anses vara av kritisk betydelse. Denna period med senareläggande ska inte överskrida tjugofyra månader från kommissionens beslut. Om EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse ska det tillfälliga upphävandet av det eller de berörda godkännandena för försäljning gälla. För dessa läkemedel som en EU-medlemsstat eller EU-medlemsstater anser vara av kritisk betydelse ska innehavare av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel inom 12 månader efter kommissionens beslut.

- b. Ansökningar om godkännande för försäljning för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som CHMP ansåg var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel (bilaga IB) uppfyller inte godkännandevillkoren, eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet inte är positivt för godkännandena för försäljning i enlighet med artikel 26 i direktiv 2001/83/EG.
- c. Att upprätthålla godkännandena för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har fastställts (bilaga IA), eftersom nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning är positivt.
- d. Bioekvivalens med EU:s referensläkemedel har fastställts för de ansökningar om godkännande för försäljning som nämns i bilaga IA.