

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) teki 29. syyskuuta 2015 ja 9. lokakuuta 2015 välisenä aikana hyvään kliiniseen tutkimustapaan (GCP) perustuvan tarkastuksen bioanalyttisessä Semler Research Centre Private Ltd -nimisessä laitoksessa, jonka osoite on 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Intia.

Tarkastuksessa havaittiin merkittävää vilppiä, kuten tutkittavien näytteiden korvaamista ja manipulointia. Tarkastuksen aikana ilmoitetut havainnot asettavat toimipaikassa tuotettujen biologisen samanarvoisuuden tutkimusten tietojen (kliinisen ja bioanalyttisen osion) luotettavuuden erittäin kyseenalaiseksi. Siksi FDA totesi, että Semler Research Private Limitedin Bangalossa Intiassa tekemiä kliinisiä ja bioanalyttisiä tutkimuksia ei voida hyväksyä tietojen luotettavuutta koskevien huolenaiheiden vuoksi¹.

Maailman terveysjärjestö (WHO) teki myös tarkastuksen samassa bioanalyttisessä laitoksessa ja Semlerin kliinisessä laitoksessa osoitteessa PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Intia 27.–31. tammikuuta 2015 ja seurantatarkastuksen 2.–5. joulukuuta 2015 tarkoituksena varmistaa hyvän laboratoriokäytännön ja hyvän kliinisen tutkimustavan noudattaminen. Tarkastukset paljastivat kriittisiä ja merkittäviä puutteita, minkä johdosta WHO julkaisi tiedotteen². WHO totesi, että havainnot viittaavat yleiseen tai järjestelmälliseen poikkeamiseen yleisesti hyväksytyistä laatustandardeista ja että poikkeamien ei voida katsoa johtuvan yhden tai kahden laadunhallintajärjestelmän ulkopuolisen henkilön toimista. Näillä perusteilla WHO:n esihyväksyntäryhmä (PQT) suositteli, että kaikkien Semlerin toimintaan kokonaan tai osittain perustuvien asiakirjojen toimitus lopetetaan välittömästi, kunnes perimmäiset syyt on varmistettu ja asia on ratkaistu tyydyttävällä tavalla.

FDA:n ja WHO:n tarkastuksissa tehdyt havainnot asettavat näiden toimipaikkojen laadunhallintajärjestelmän soveltuvuuden ja sitä kautta myös Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioissa myyntilupahakemusten tueksi toimitettujen tietojen luotettavuuden erittäin kyseenalaiseksi.

Edellä kuvattujen havaintojen ja EU:n kansanterveyden suojelemisen tarpeen vuoksi Yhdistynyt kuningaskunta, Saksa, Espanja, Alankomaat ja Tanska katsoivat, että on EU:n edun mukaista siirtää asia lääkevalmistevalvontakomitealle ja pyytää sitä arvioimaan edellä mainittujen havaintojen vaikutusta niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, jotka jäsenvaltiot ovat hyväksyneet näissä toimipaikoissa tehtyjen asianmukaisten tutkimusten perusteella tai joille on haettu myyntilupaa.

Lääkevalmistevalvontakomiteaa pyydettiin erityisesti antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen lausunto siitä, pitäisikö näiden lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

FDA:n ja WHO:n tarkastuksissa tehdyt havainnot asettavat Semler JP Nagar- ja Sakar Nagar -toimipaikkojen laadunhallintajärjestelmän soveltuvuuden erittäin kyseenalaiseksi. Semler Research Private Limitedin Bangalossa Intiassa tekemiä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia, joilla on osoitettu lääkevalmisteiden biologinen samanarvoisuus alkuperäisvalmisteen kanssa toimivaltaisille viranomaisille, pidetään epäluotettavina. Siksi näiden valmisteiden biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu.

Kun lääkevalmisteelle myönnetään myyntilupa tai haetaan myyntilupaa tarkistetun direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisesti, biologinen samanarvoisuus on olennainen osoitettaessa, että valmisteen teho ja turvallisuus vastaavat viitevalmisteen tehoa ja turvallisuutta.

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

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

Jos biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, rinnakkaisvalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei voida ekstrapoloida EU:n 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 esiintyvyys tai niiden 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 tehot hitaammin tai hoitovaikutusta ei kenties ole lainkaan.

Siksi valmisteiden, joille on myönnetty myyntilupa tai haettu myyntilupaa Semlerin tuottamien tietojen perusteella, biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu eikä niiden hyöty-riskisuhdetta voida pitää myönteisenä, sillä turvallisuutta, siedettävyyttä tai tehoa koskevia huolenaiheita ei voida sulkea pois.

Semler ei löytänyt pitävää näyttöä tietojen epäasianmukaisesta manipuloinnista, korvaamisesta tai vesittämisestä FDA:n tarkastukseen kuuluneiden tutkimusten tarkastelussa ja analyysissä tai tutkimuksessaan, jossa etsittiin vastaavia poikkeamia tai malleja muista tutkimuksista. Useita korjaavia ja ehkäiseviä toimia (CAPA) on ehdotettu tai jo toteutettu FDA:n ja WHO:n tarkastuksissa tehtyjen havaintojen vuoksi.

FDA:n ja WHO:n tarkastusten jälkeen tehdyillä korjaavilla ja ehkäisevillä toimilla ei kuitenkaan voida jälkikäteen korjata näissä tarkastuksissa havaittuja laatujärjestelmän puutteita. Siksi valmisteiden, joita tämä menettely koskee, biologinen samanarvoisuus on osoitettava vaihtoehtoisten tietojen avulla.

Niiden valmisteiden osalta, joista ei ole saatavilla vaihtoehtoisia tietoja, joilla voitaisiin osoittaa niiden biologinen samanarvoisuus EU:n viitevalmisteen kanssa, myyntiluvan haltijat tai hakijat esittivät seuraavat pääväittämät:

- Tiettyjen tutkimusten tietojen uudelleenanalysointi ja tarkastukset eivät viitanneet mihinkään sääntöjenvastaisuuksiin. Koska toimipaikkojen laadunhallintajärjestelmissä on puutteita, myyntiluvan haltijoiden yksittäisten tietojen luotettavuutta koskevien tutkimusten tai tarkastusten tulokset eivät tee Semlerin tutkimuskeskuksessa tehtyjä biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia hyväksyttäväksi perusteeksi myyntiluvan myöntämiselle.
- Joissakin tapauksissa myyntiluvan haltijat totesivat, että ainoastaan osan tutkimuksesta oli tehnyt Semler ja loput toimet oli tehty toisessa toimipaikassa. Tämä ei muuta sitä tosiseikkaa, että kaikkia Semlerin tuottamia tietoja pidetään epäluotettavina eikä niitä voida käyttää biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen.
- Tiettyjä tämän menettelyyn piiriin kuuluvia valmisteita koskevat lääkevalvontatiedot eivät ole viitanneet ongelmiin, jotka olisi voitu liittää biologisen samanarvoisuuden puuttumiseen, kuten tehon, turvallisuuden tai siedettävyyden heikentymiseen. Koska lääkevalvontatoimilla ei välttämättä havaita tehoon, turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä signaaleja, lääkevalmistekomitea katsoo, että lääkevalvontasignaalin puuttumisen perusteella ei voida luotettavasti päätellä, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, kun biologista samanarvoisuutta EU:n viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu.
- Joissakin tapauksissa huomautettiin, että tiettyä vaikuttavaa ainetta sisältäviin valmisteisiin saatetaan voida soveltaa biowaiveria. Virallista hakemusta ei kuitenkaan toimitettu, eivätkä myyntiluvan haltijat tai hakijat toimittaneet biowaiverin soveltuvuuden arvioimiseen tarvittavia yksityiskohtaisia tietoja.
- Joistakin valmisteista voi olla saatavissa tuloksia biologista samanarvoisuutta koskevista tutkimuksista, joissa käytetty viitevalmiste ei ole EU:n viitevalmiste. Direktiivin 2001/83/EY 10

artiklan 1 kohdan mukaan tällaisilla tiedoilla ei voida tukea kyseisten lääkevalmisteiden myönteistä hyöty-riskisuhdetta eikä niillä voida korvata vaatimusta siitä, että testivalmisteen biologinen samanarvoisuus soveltuvan EU:n viitevalmisteen kanssa on osoitettava.

Lääkevalmistekomitealle toimitettiin vaihtoehtoisia tietoja, jotka osoittavat abakaviiria/lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden biologisen samanarvoisuuden EU:n viitevalmisteen kanssa. Arvioituaan nämä vaihtoehtoiset tiedot lääkevalmistekomitea suosittelee abakaviiria/lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien säilyttämistä (liite IA) ja toteaa, että abakaviiria/lamivudiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupahakemusten osalta biologinen samanarvoisuus EU:n viitevalmisteen kanssa on osoitettu vaihtoehtoisten tietojen avulla.

Koska biologista samanarvoisuutta EU:n viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu, direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan vaatimuksia ei ole täytetty eikä lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa voida määrittää, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää myönteisenä. Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee kaikkien muiden tämän menettelyn piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden (liite IB) myyntiluvan peruuttamista, sillä niiden biologista samanarvoisuutta EU:n viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu. Komitea suosittelee, että nämä myyntiluvat (liite IB) peruutetaan väliaikaisesti, elleivät kansalliset toimivaltaiset viranomaiset pidä tiettyä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä. Sellaisen lääkevalmisteen myyntiluvan tai myyntilupien peruutus voidaan lykätä tietyssä jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa ajaksi, joka saa olla enintään 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan.

EU:n jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:n viitevalmisteseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot voivat pitää liitteessä IB lueteltua lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa sekä tarvittaessa hoidettavan sairauden luonne.

Mitä tulee kaikkia muita valmisteita koskeviin myyntilupahakemuksiin (liite IB), lääkevalmistekomitea katsoo, että hakijat eivät toimittaneet tietoja, joilla olisi voitu osoittaa biologinen samanarvoisuus EU:n 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 bioanalyttiset osiot teki Semler Bangalossa Intiassa.
- Lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot, myyntiluvan haltijoiden ja hakijoiden toimittamat tiedot sekä Semler Research Centre Private Ltd:n toimittamat tiedot.
- Komitea katsoi, että myyntilupaa tai myyntilupahakemusta tukevat tiedot ovat virheellisiä ja että seuraavien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole myönteinen:
 - hyväksytyt lääkevalmisteet ja myyntilupahakemukset, joista toimitettiin vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja, joiden lääkevalmistekomitea ei katsonut riittävän osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa (liite IB)

- hyväksytyt lääkevalmisteet ja myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja (liite IB).
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että liitteessä IA lueteltuja myyntilupia ja myyntilupahakemuksia koskevat vaihtoehtoiset tiedot osoittavat biologisen samanarvoisuuden EU:n viitevalmisteen kanssa.

Lääkevalmistekomitea toteaa direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti seuraavaa:

- a. Myyntiluvat peruutetaan 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:n viitevalmisteen kanssa (liite IB), 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.

Yksittäiset EU:n jäsenvaltiot voivat pitää joitakin liitteessä IB lueteltuja lääkevalmisteita kriittisen tärkeinä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa sekä tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne. Jos EU:n jäsenvaltioiden asianmukaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset katsovat näiden kriteerien perusteella, että jokin lääkevalmiste on kriittisen tärkeä, kyseisen myyntiluvan tai myyntilupien peruutus voidaan lykätä siksi ajaksi, jona lääkevalmistetta pidetään kriittisen tärkeänä. Tämä ajanjakso ei kuitenkaan voi olla pidempi kuin 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan. Näiden EU:n jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:n viitevalmisteeseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

- 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:n viitevalmisteen kanssa (liite IB), 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.
- c. Niiden lääkevalmisteiden, joiden biologinen samanarvoisuus EU:n viitevalmisteen kanssa on osoitettu (liite IA), myyntiluvat säilytetään, koska näiden myyntilupien hyöty-riskisuhde on suotuisa.
- d. Biologinen samanarvoisuus EU:n viitevalmisteen kanssa on osoitettu niiden myyntilupahakemusten osalta, jotka on lueteltu liitteessä IA.