

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Federal Institute of Drugs and Medical Devices (BfArM), Tyskland og Health Care Inspectorate (IGZ), Sundhedsministeriet i Nederlandene, foretog en fælles GCP-inspektion fra 9. - 12. marts 2015 på Alkem Laboratories Limited, Department of Bioequivalence, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad - 410 208, Indien (Inspektionsreferencer: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Tre bioækvivalensforsøg, to udført i 2013 og ét udført i 2014, blev inspiceret.

Resultaterne af ovenstående inspektion rejser tvivl om pålideligheden af bioækvivalensundersøgelserne, der blev udført mellem 2013 og 2014 på det inspicerede sted. Der forekom tilsigtet datamanipulation på stedet i to forskellige forsøg, der blev udført i 2013 og 2014. Dette blev hverken undgået eller påvist af kvalitetskontrollsystemet, hvilket var på plads på stedet under denne tidsperiode. Der var et enkelt generelt kvalitetskontrollsystem på stedet, som inkluderede en kvalitetssikringsenhed, der var ansvarlig for de kliniske og de bioanalytiske dele af forsøget, og som rapporterede til den administrerende direktør for faciliteten.

Da kvalitetskontrollsystemet dækkede alle dele af forsøget, og der blev påvist systemsvigt i forbindelse med EKG-overvågning, hvilket det inspicerede sted erkendte, blev systemet anset for at være utilstrækkeligt af BfArM. Desuden kunne alvorlige fejl i andre dele af forsøget ikke udelukkes, selv hvis de ikke blev påvist.

BfArM fandt derfor, at dette påvirker pålideligheden af dataene genereret af det inspicerede sted (kliniske og bioanalytiske) i tidsperioden fra begyndelsen af den første undersøgelse i marts 2013 og indtil datoen, hvor inspektionen fandt sted i marts 2015, da det kan antages, at kritiske mangler ikke blev påvist af kvalitetskontrollsystemet på stedet i løbet af denne tidsperiode, fordi korrigerende og forbyggende handlinger (CAPA'er) først blev implementeret efter inspektionen.

I lyset af de ovenfor beskrevne elementer fandt BfArM, at der var et behov for at rejse denne sag på EU-niveau. BfArM indledte den 8. marts 2016 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, og anmodede CHMP om at vurdere de mulige konsekvenser af ovenstående inspektionsresultater for benefit/risk-forholdet for ansøgninger om markedsføringstilladelse og lægemidler, der er godkendt på grundlag af relevante forsøg, der blev udført på det inspicerede sted mellem marts 2013 og marts 2015, samt udstede en anbefaling om opretholdelse, ændring, suspendering eller ophævelse af disse markedsføringstilladelser.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

På grund af manglende påvisning af bioækvivalens kan sikkerheden og virkningen således ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da der kan være forskel på biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de to lægemidler. Hvis lægemidlet havde større biotilgængelighed end referencelægemidlet, ville det medføre højere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kunne føre til hyppigere eller sværere bivirkninger. Hvis lægemidlet havde lavere biotilgængelighed end referencelægemidlet, ville det medføre lavere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kunne føre til ringere virkning og forsinket eller endog manglende terapeutisk virkning.

Under hensyntagen til ovenstående har et lægemiddel, hvis bioækvivalens ikke er påvist, derfor ikke et positivt benefit/risk-forhold, da det ikke kan udelukkes, at dette vil medføre problemer vedrørende sikkerhed/tolerabilitet eller virkning.

En række indehavere af markedsføringstilladelse har desuden gjort gældende, at lægemiddelovervågningsdata for deres lægemidler ikke har tydet på problemer, der kan tilskrives manglende bioækvivalens, såsom nedsat virkning eller forringet sikkerhed og tolerabilitet. Det er imidlertid CHMP's opfattelse, at manglende konstatering af lægemiddelovervågningssignaler ikke giver

tilstrækkelig sikkerhed, da lægemiddelovervågningen ikke er påvist at være tilrettelagt, således at et sådant signal detekteres.

Det er blevet fremhævet, at alle CAPA'er var i overensstemmelse, efter BfArM/IGZ-inspektionen enten er blevet implementeret (for kritiske observationer) eller indledt (for andre observationer). En senere MHRA-inspektion (marts 2016) resulterede også i én kritisk og to større observationer, for hvilke der allerede er opnået enighed om CAPA'er med inspektørerne. Selvom Alkem indvilgede i CAPA'erne og forpligtede sig til at implementere dem efter den fælles GCP-inspektion i marts 2015, viser den kendsgerning, at endnu en inspektion i marts 2016 foretaget af MHRA identificerede kritiske/større fund i løbet af problemprioriteten, at det eksisterende kvalitetskontrolsystem i løbet af perioden, der var berørt af proceduren, var suboptimal. De genererede data på stedet kan derfor ikke med pålidelighed fastlægge bioækvivalens for lægemidler med EU-referencelægemidlet.

Cefuroxim

For cefuroxim-indeholdende lægemidler berørt af denne gennemgang (Cefuroxim Alkem, Cefuroxim Krka og Cefuroxim Ingen Pharma) blev bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet fastlagt på grundlag af en alternativ bioækvivalensundersøgelse foretaget på en anden facilitet (undersøgelse O258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Efter vurdering af den alternative undersøgelse fandt CHMP, at den understøtter bioækvivalensen for disse lægemidler med lægemidlet Zinnat.

Riluzol

For det riluzol-indeholdende lægemiddel berørt af gennemgangen (Riluzol Alkem) frembragte indehaveren af markedsføringstilladelsen nogle komparative opløsningsdata til understøttelse af, at multimedieopløsningsprofilerne for cefuroxim og riluzol svarer til referencelægemidlernes profiler, hvilket antyder at sandsynligheden for at lægemidlerne er bioækvivalente er høj. CHMP overvejede disse data, men en konklusion om bioækvivalens kan dog ikke drages på grundlag af en enkel sammenligning af opløsningsprofiler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte også en ekspertrapport med en ny vurdering af den oprindelige bioækvivalensundersøgelse udført af Alkem, som konkluderede, at der ikke blev observeret nogen uregelmæssigheder med EKG-dataene. I lyset af inspektionsresultaterne og konklusionen, at der var en mangel i det generelle kvalitetskontrolsystem på det inspicerede sted, også selv om der ikke var uregelmæssigheder i EKG-dataene for denne specifikke undersøgelse, kunne alvorlige mangler i andre dele af forsøget ikke udelukkes, og alle data genereret af det inspicerede sted i løbet af perioden fra marts 2013 til marts 2015 er ikke troværdige.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen præsenterede desuden data til påvisning af, at referencelægemidlerne i USA og Australien svarer til EU-referencelægemidlet, og at bioækvivalensundersøgelser, der sammenligner det omtalte generiske produkt riluzol med de oprindelige produkter i USA og Australien, fastslog bioækvivalens. Det er derfor meget sandsynligt, at produktet også er bioækvivalent med EU-referencelægemidlet.

Argumenterne fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev overvejet, herunder resultaterne af undersøgelsen med de oprindelige lægemidler fra USA og Australien, men de indsendte data forholder sig ikke til kravet om påvisning af bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel i henhold til bestemmelserne i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF. CHMP konkluderede derfor, at bioækvivalens med EU-referencelægemidlet ikke er fastlagt for Riluzol Alkem.

Ibuprofen

Ansøgeren for lægemidlet indeholdende ibuprofen, der er berørt af denne gennemgang (Ibuprofen Orion), fremlagde ikke alternative data til fastlæggelse af bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel. Bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet er derfor ikke fastlagt.

Konklusioner

Som følge af manglende påvisninger af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet kan kravene i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke anses som opfyldte, og de pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed kan ikke fastlægges. Benefit/risk-forholdet kan dermed ikke anses for positivt.

CHMP anbefaler derfor, at markedsføringstilladelsen for Riluzol Alkem suspenderes.

Med hensyn til ansøgningen om markedsføringstilladelse for Ibuprofen Orion finder CHMP, at ansøgeren ikke fastlagde bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, og ansøgningen om markedsføringstilladelse opfylder derfor ikke aktuelt kriterierne for godkendelse.

Alternative data blev indsendt til påvisning af bioækvivalensen for Cefuroxim Alkem, Cefuroxim Krka og Cefuroxim Ingen Pharma med et EU-referencelægemiddel. Efter vurdering af de alternative data anbefaler CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelse for Cefuroxim Alkem og Cefuroxim Krka og konkluderer, at med hensyn til ansøgningen om markedsføringstilladelse for Cefuroxim Ingen Pharma, er der påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet med anvendelse af alternative data.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke de kliniske og/eller bioanalytiske dele af bioækvivalensundersøgelserne blev udført på Alkem Laboratories Limited i løbet af perioden mellem marts 2013 og marts 2015.
- Udvalget gennemgik alle foreliggende data og oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelsen/ansøgerne samt oplysninger fra Alkem Laboratories.
- Udvalget konkluderede, at oplysningerne til dokumentation af markedsføringstilladelsen/ansøgningen om markedsføringstilladelsen er urigtige, og at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for:
 - Godkendte lægemidler, for hvilke alternative bioækvivalensdata eller begrundelse var forelagt, men hvor CHMP ikke fandt, at disse var fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB).
 - Ansøgninger om markedsføringstilladelser for hvilke ingen alternative bioækvivalensdata eller begrundelse blev forelagt (bilag IB).
- Udvalget konkluderede, at for både markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelser i bilag IA var der alternative data til godtgørelse af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

anbefaler CHMP i overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF:

- a. suspending af markedsføringstilladelse for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller begrundelse ikke er forelagt eller af CHMP ikke findes fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB), da oplysningerne til dokumentation for markedsføringstilladelse er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Betingelsen for ophævelse af suspendingen af de pågældende markedsføringstilladelser fremgår af bilag III.

- b. suspending af ansøgningerne om markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller begrundelse ikke er forelagt eller af CHMP ikke findes fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB), da oplysningerne til dokumentation for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.
- c. opretholdelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som er påvist at være bioækvivalente med EU-referencelægemidlet (bilag IA), da benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser anses for positivt.
- d. Bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet er fastlagt for ansøgninger om markedsføringstilladelser i bilag IA.

Betingelserne for ophævelse af suspendingen af markedsføringstilladelsen fremgår af afsnit 4 i denne rapport.