

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland und das Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), Gesundheitsministerium der Niederlande, führten vom 9. bis 12. März 2015 eine gemeinsame GCP-Inspektion bei Alkem Laboratories Limited, Abteilung für Bioäquivalenz, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. durch. Raigad - 410 208, Indien, durch (Referenzangaben für die Inspektion: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D; NL: VGR-1005124). Drei Studien zur Bioäquivalenz wurden inspiziert, von denen zwei im Jahr 2013 und eine im Jahr 2014 durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der genannten Inspektion werfen Zweifel an der Verlässlichkeit der Daten aus den zwischen 2013 und 2014 an dem inspizierten Zentrum durchgeführten Studien zur Bioäquivalenz auf. Absichtliche Fehlinterpretation von Daten fand in dem Zentrum bei zwei verschiedenen Studien statt, die 2013 und 2014 durchgeführt wurden. Dies wurde durch das während dieses Zeitraumes in dem Zentrum vorhandene Qualitätsmanagement-System weder vermieden noch aufgedeckt. In dem Zentrum gab es ein allgemeines Qualitätsmanagement-System, zu dem eine Einheit zur Qualitätssicherung gehörte, die für die klinischen und die bioanalytischen Teile der Studie verantwortlich war und dem Leiter der Einrichtung Bericht erstattete.

Da das Qualitätsmanagement-System alle Teile der Studie abdeckte und ein Versagen des Systems insbesondere hinsichtlich der Überwachung der EKGs entdeckt und durch das Zentrum eingeräumt wurde, stufte das BfArM dieses System als nicht ausreichend ein, und schweres Versagen in anderen Bereichen der Studie wurde zwar nicht entdeckt, konnte aber somit nicht ausgeschlossen werden.

Daher befand das BfArM, dies beeinträchtigte die Vertrauenswürdigkeit der von dem Zentrum erhobenen Daten (klinischer und bioanalytischer Art) in dem Zeitraum vom Beginn der ersten Studie im März 2013 bis zu dem Datum, an dem die Inspektion im März 2015 stattfand, denn es muss davon ausgegangen werden, dass kritische Mängel durch das Qualitätsmanagement-System in dem Zentrum in dem fraglichen Zeitraum nicht aufgedeckt werden konnten, da korrigierende und vorbeugende Maßnahmen (CAPAs) erst nach der Inspektion eingeleitet wurden.

Angesichts der oben beschriebenen Elemente befand das BfArM, dass die Notwendigkeit bestand, auf EU-Ebene Schritte einzuleiten. Am 8. März 2016 leitete das BfArM ein Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte das CHMP, mögliche Auswirkungen der genannten Ergebnisse auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen und auf Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln zu bewerten, die auf der Basis relevanter Studien erteilt wurden, die an dem inspizierten Zentrum zwischen März 2013 und März 2015 durchgeführt wurden, und eine Empfehlung dazu abzugeben, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Solange die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen ist, können Sicherheit und Wirksamkeit nicht von einem EU-Referenzarzneimittel auf ein Generikum extrapoliert werden, da die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs der beiden Arzneimittel unterschiedlich sein kann. Ist die Bioverfügbarkeit des Generikums höher als die des Referenzarzneimittels, kann es zu einer höheren Exposition der Patienten zu dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise einen Anstieg der Inzidenz oder der Schwere von Nebenwirkungen zur Folge hätte. Ist die Bioverfügbarkeit des Generikums geringer als die des Referenzarzneimittels, kann es zu einer niedrigeren Exposition der Patienten zu dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise eine Verringerung, eine Verzögerung oder sogar ein Ausbleiben der therapeutischen Wirkung zur Folge hätte.

Unter Berücksichtigung der genannten Fakten kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, für die eine Bioäquivalenz nicht nachgewiesen wurde, nicht als positiv bewertet werden, da mögliche Probleme bei Sicherheit/Verträglichkeit oder Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden können.

Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen argumentierten, dass die zu ihren Arzneimitteln erhobenen Pharmakovigilanzdaten nicht auf Probleme hinwiesen, die einer fehlenden Bioäquivalenz zuzuschreiben wären, wie geringere Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit. Das Nichtvorliegen von Pharmakovigilanzsignalen bietet jedoch nach Auffassung des CHMP keine hinreichende Gewähr, da nicht erwiesen ist, dass die Pharmakovigilanzmaßnahmen so konzipiert sind, dass solche Signale erkannt werden könnten.

Es wurde unterstrichen, dass alle Maßnahmen zur Korrektur und Prävention, die nach der Inspektion durch BfArM und IGZ vereinbart wurden, entweder umgesetzt (für kritische Beobachtungen) oder eingeleitet wurden (für sonstige Beobachtungen). Eine MHRA-Inspektion zu einem späteren Zeitpunkt (März 2016) erbrachte ebenfalls eine kritische und zwei bedeutende Beobachtungen, für die bereits Korrektur- und Präventivmaßnahmen mit den Inspektoren vereinbart wurden. Zwar stimmte Alkem den Korrektur- und Präventivmaßnahmen zu und sicherte zu, diese nach der gemeinsamen GCP-Inspektion im März 2015 umzusetzen, jedoch zeigt die Tatsache, dass in einer zweiten Inspektion im März 2016 durch die MHRA kritische/bedeutende Ergebnisse für den fraglichen Zeitraum identifiziert wurden, erneut, dass das während des für das Verfahren fraglichen Zeitraumes angewandte Qualitätsmanagement-System nicht optimal funktionierte. Die an dem Zentrum erhobenen Daten können daher nicht als verlässliche Grundlage angesehen werden, um die Bioäquivalenz von Produkten mit dem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen.

Cefuroxim

Für Produkte, die Cefuroxim enthalten und von dieser Überprüfung betroffen sind (Cefuroxim Alkem, Cefuroxim Krka und Cefuroxim Ingen Pharma), wurde die Bioäquivalenz zu dem EU-Referenzarzneimittel auf der Basis einer alternativen Studie zur Bioäquivalenz nachgewiesen, die an einer anderen Einrichtung durchgeführt wurde (Studie 0258-16, Lambda Therapeutic Research Inc.). Nach Bewertung der alternativen Studie kam der CHMP zu dem Schluss, dass sie die Bioäquivalenz dieser Arzneimittel zu dem Referenzarzneimittel Zinnat stützt.

Riluzol

Für das Arzneimittel, das Riluzol enthält und von der Überprüfung betroffen ist (Riluzol Alkem), lieferte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen einige vergleichende Lösungsdaten, um zu belegen, dass, da die multimedialen Lösungsprofile von Cefuroxim und Riluzol mit denen der Referenzprodukte vergleichbar sind, die Wahrscheinlichkeit für eine Bioäquivalenz der Produkte hoch ist. Der CHMP prüfte diese Daten, jedoch kann aus einem einfachen Vergleich von Lösungsprofilen keine Schlussfolgerung hinsichtlich der Bioäquivalenz gezogen werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte auch ein Fachgutachten vor, in dem die ursprüngliche von Alkem durchgeführte Studie zur Bioäquivalenz erneut untersucht wurde und das zu dem Schluss kam, bei den EKG-Daten seien keine Auffälligkeiten beobachtet worden. Angesichts der Ergebnisse der Inspektion und der Schlussfolgerung, dass ein Versagen des gesamten von dem Zentrum verwendeten Qualitätsmanagement-Systems vorlag, konnte schweres Versagen in anderen Teilen der Studie auch dann nicht ausgeschlossen werden, wenn bei den EKG-Daten dieser speziellen Studie keine Auffälligkeiten festgestellt wurden, und alle von dem Zentrum in dem Zeitraum von März 2013 bis März 2015 erhobenen Daten können nicht als verlässlich angesehen werden.

Weiterhin legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten vor, mit denen gezeigt werden sollte, dass die Referenzarzneimittel für die USA und Australien mit dem EU-Referenzarzneimittel vergleichbar seien, und dass Studien zur Bioäquivalenz, in denen das fragliche

Riluzol-Generikum mit den Originalprodukten aus den USA und Australien verglichen wurde, eine Bioäquivalenz feststellten, so dass es sehr wahrscheinlich sei, dass das Produkt auch bioäquivalent mit dem EU-Referenzarzneimittel sei.

Die Argumente des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden geprüft, einschließlich der Ergebnisse der Studien mit den Originalprodukten aus den USA und Australien, jedoch erfüllen die eingereichten Daten nicht die Anforderung, Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG nachzuweisen. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass für Riluzol Alkem die Bioäquivalenz zu dem EU-Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde.

Ibuprofen

Der Antragsteller für das Arzneimittel, das Ibuprofen enthält und von der Überprüfung betroffen ist (Ibuprofen Orion), legte keine alternativen Daten vor, mit denen die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen werden konnte. Die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel wurde daher nicht nachgewiesen.

Schlussfolgerungen

Bei Fehlen des Nachweises der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel können die Anforderungen von Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG nicht als erfüllt angesehen werden, Wirksamkeit und Sicherheit des betreffenden Arzneimittels können nicht nachgewiesen werden, und daher kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel nicht als positiv gewertet werden.

Der CHMP empfiehlt daher die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Riluzol Alkem.

Bezüglich des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ibuprofen Orion kam der CHMP zu dem Schluss, dass der Antragsteller die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nicht nachwies und daher der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gegenwärtig die Kriterien für eine Genehmigung nicht erfüllt.

Alternative Daten wurden vorgelegt, um die Bioäquivalenz von Cefuroxim Alkem, Cefuroxim Krka und Cefuroxim Ingen Pharma mit einem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen. Nach Bewertung der alternativen Daten empfiehlt der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Cefuroxim Alkem und Cefuroxim Krka und zieht den Schluss, dass bezüglich des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Cefuroxim Ingen Pharma die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel mittels alternativer Daten nachgewiesen wurde.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge darauf für Arzneimittel, für die klinischen und/oder bioanalytischen Teile der Studien zur Bioäquivalenz bei Alkem Laboratories Limited in dem Zeitraum zwischen März 2013 und März 2015 durchgeführt wurden;
- Der Ausschuss prüfte sämtliche verfügbaren Daten und Informationen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen / Antragstellern vorgelegt wurden, sowie die von Alkem Laboratories gelieferten Informationen.

- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Angaben, mit denen die Genehmigung für das Inverkehrbringen / der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestützt wurde, nicht korrekt sind und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig eingestuft wurde für:
 - Arzneimittel mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die alternative Daten zur Bioäquivalenz oder eine Rechtfertigung eingereicht, aber von dem CHMP als nicht ausreichend für den Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel angesehen wurden (Anhang IB);
 - Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die keine alternativen Daten zur Bioäquivalenz oder eine Rechtfertigung vorgelegt wurden (Anhang IB).
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass sowohl für die in Anhang IA genannten Genehmigungen für das Inverkehrbringen als auch für die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen alternative Daten vorlagen, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen.

Daher empfiehlt der CHMP gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG:

- a. die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Begründungen nicht vorgelegt oder vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können (Anhang IB), auszusetzen, da die im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht positiv ist.

Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist in Anhang III dargelegt.

- b. Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Begründungen nicht vorgelegt oder vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können (Anhang IB), erfüllen nicht die Kriterien für eine Genehmigung, da die für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 26 der Richtlinie 2001/83/EG nicht positiv ist.
- c. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde (Anhang IA), sollten aufrecht erhalten werden, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen als positiv eingestuft wird.
- d. Bioäquivalenz zu dem EU-Referenzarzneimittel wurde für die in Anhang IA aufgeführten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen nachgewiesen.

Die Bedingungen, die gestellt wurden, um die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufzuheben, werden in Absatz 4 dieses Berichts genannt.