

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## **Tudományos következtetések**

A német Szövetségi Gyógyszer- és Gyógyászati Termék Intézet (BfArM) és a holland Egészségügyi Minisztérium Egészségügyi Felügyelősége (IGZ) a helyes klinikai gyakorlat szerinti, közös ellenőrzést végeztek 2015. március 9-12. között az Alkem Laboratories Limited, Department of Bioequivalence, C-1777, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad - 410 208, India (ellenőrzési referenciák: BfArM: 2015 03 D / 2015\_05\_D, NL: VGR-1005124) telephelyén. Három biológiai egyenértékűségi vizsgálatot ellenőriztek, közülük kettőt 2013-ban, egyet pedig 2014-ben végeztek el.

A fent említett ellenőrzés eredményei kételyeket vetettek fel a 2013-2014 között az ellenőrzött helyszínen végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok adatainak megbízhatóságát illetően. Az adatok szándékos félreértelmezése történt a helyszínen két különböző, 2013-ban és 2014-ben végzett vizsgálat esetében. Ezt az abban az időszakban a helyszínen érvényben lévő minőségkezelő rendszer nem hátrította el és nem is észlelte. A helyszínen egyetlen általános minőségkezelő rendszert vezettek be, amely magában foglalt egy minőségbiztosítási egységet, amely a vizsgálat klinikai és bioanalitikai részeiért volt felelős, és amely a létesítmény vezérigazgatójának tett jelentést.

Mivel a minőségkezelő rendszer a vizsgálat minden részét lefedte, és a rendszer hibáját észlelték, különösen az EKG ellenőrzéssel kapcsolatosan, amelyet elismert az intézmény, a BfArM elégtelennek tartotta ezt a rendszert, és a vizsgálat egyéb területein történt súlyos mulasztásokat nem lehetett kizárni, még ha nem is találtak ilyeneket.

Ezért a BfArM úgy ítélte meg, hogy ez befolyásolja a helyszín által generált (klinikai és bioanalitikai) adatok megbízhatóságát az első vizsgálat 2013. márciusi megkezdésétől a 2015. márciusban elvégzett ellenőrzés napjáig terjedő időszakban, mivel azt kell feltételezni, hogy az ez idő alatt a helyszínen érvényes minőségkezelő rendszer nem volt képes felismerni a kritikus hiányosságokat, mert a korrekciós akciókat és megelőző akciókat csupán az ellenőrzés után vezették be.

A fent leírt elemek fényében a BfArM úgy vélte, hogy uniós szintű intézkedések megtételére van szükség. 2016. március 8-án a BfArM a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti eredmények lehetséges hatását az ellenőrzött helyszínen 2013. március és 2015. március között elvégzett, releváns vizsgálatok alapján engedélyezett gyógyszerek és forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek előny-kockázat profiljára, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfügesszék vagy visszavonják-e.

### **A tudományos értékelés átfogó összefoglalása**

Amikor a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a biztonságosságot és a hatékonyságot nem lehet extrapolálni az uniós referenciakészítményről a generikus készítményre, mivel a két készítmény hatóanyagának biológiai hasznosulása különbözhet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása magasabb, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál nagyobb expozícióját eredményezi a hatóanyaggal, ami potenciálisan a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságának vagy súlyosságának növekedéséhez vezethet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása alacsonyabb, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál alacsonyabb expozícióját eredményezi a hatóanyaggal, ami potenciálisan a hatékonyság csökkenéséhez, a terápiás hatás késedelméhez vagy akár hiányához vezethet.

Figyelembe véve a fentieket, azon gyógyszerek esetében, amelyeknél a biológiai egyenértékűséget nem igazolták, az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak, mivel a biztonságossági/tolerálhatósági, illetve hatékonysági problémák nem zárhatók ki.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai azzal érveltek, hogy a készítményeikre vonatkozóan gyűjtött farmakovigilanciái adatok nem mutattak olyan problémát, amely a biológiai egyenértékűség

hiányának tulajdonítható, például a csökkent hatékonyság és a rosszabb biztonságosság és tolerálhatóság. A CHMP azonban azon a véleményen van, hogy bármely farmakovigilanciái jel azonosításának hiánya nem nyújt elegendő megnyugvást, mert nem állapították meg, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek alkalmasak lehetnek az ilyen jelek észlelésére.

Hangsúlyozták, hogy minden, a BfArM/IGZ ellenőrzést követően egyeztetett korrekciós akciót és megelőző akciót megvalósítottak (a kritikus megfigyelések esetében) vagy elkötelezték magukat (sz egyéb megfigyelések esetében). Egy későbbi MHRA ellenőrzés (2016. március) szintén egy kritikus és két súlyos megfigyelést eredményezett, amelyek vonatkozásában az ellenőrökkel már egyeztették a korrekciós akciókat és a megelőző akciókat. Bár az Alkem beleegyezett a korrekciós akciókba és megelőző akciókba, és elkötelezte magát azok megvalósítására a 2015. márciusi, helyes klinikai gyakorlat szerinti, közös ellenőrzést követően, az a tény, hogy az MHRA által végzett 2016. márciusi, második ellenőrzés kritikus/súlyos problémákat azonosított az érintett időszakban, továbbra is azt mutatja, hogy az eljárás által érintett időszakban érvényben lévő minőségkezelő rendszer szuboptimális volt. A helyszínen generált adatokra ezért nem lehet támaszkodni, hogy megállapítsák a készítmények biológiai egyenértékűségét az uniós referencia-gyógyszerrel.

#### Cefuroxim

A jelen felülvizsgálatban érintett, cefuroxim tartalmú gyógyszerek (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka és Cefuroxime Ingen Pharma) vonatkozásában az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget egy alternatív biológiai egyenértékűségi vizsgálat alapján határozták meg, amelyet egy másik létesítményben végeztek (0258-16 vizsgálat, Lambda therapeutic Research Inc.). Az alternatív vizsgálat értékelését követően a CHMP úgy vélte, hogy az alátámasztja a fenti készítmények biológiai egyenértékűségét a referencia-gyógyszerrel, a Zinnat-tal.

#### Riluzol

A jelen felülvizsgálatban érintett, riluzol tartalmú gyógyszer (Riluzole Alkem) vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja néhány összehasonlító oldódási adatot nyújtott be annak bizonygatására, hogy – mivel a cefuroxim és a riluzol multimédia oldódási profiljai hasonlóak a referencia-gyógyszerével – magas annak valószínűsége, hogy a készítmények biológiailag egyenértékűek. A CHMP megvizsgálta ezeket az adatokat, azonban a biológiai egyenértékűségre vonatkozó következtetés nem vonható le az oldódási profilok egyszerű összehasonlításából.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy szakértői jelentést is benyújtott az Alkem által végzett, eredeti biológiai egyenértékűségi vizsgálat újraértékelésével, amely arra a következtetésre jutott, hogy nem figyeltek meg abnormalitásokat az EKG adatokban. Az ellenőrzés eredményeinek és annak a következtetésnek a fényében, hogy elégtelen volt a helyszínen érvényben lévő, átfogó minőségkezelő rendszer, még ha az EKG adatok nem is mutattak abnormalitásokat ennél az adott vizsgálatnál, a vizsgálat más részeiben fellépő súlyos hibákat nem lehetett kizárni, és a helyszín által a 2013. március és 2015. március közötti időszakban generált adatok nem megbízhatók.

Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat mutatott be annak igazolására, hogy az amerikai és ausztrál referencia-gyógyszerek hasonlóak az uniós referencia-gyógyszerhez, és hogy a szóba forgó generikus riluzol készítményt az amerikai és ausztrál originális készítményekkel összehasonlító biológiai egyenértékűségi vizsgálatok megállapították a biológiai egyenértékűséget, ezért nagyon valószínű, hogy a készítmény az uniós referencia-gyógyszerrel is biológiailag egyenértékű.

Megvizsgálták a forgalomba hozatali engedély jogosultjának érveit, beleértve az amerikai és ausztrál originális gyógyszerekkel végzett vizsgálatok eredményeit, a benyújtott adatok nem foglalkoznak az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűség igazolásához szükséges feltételekkel, ahogy azt a 2001/83/EK irányelv 10. cikke előírja. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a

Riluzole Alkem vonatkozásában nem igazolt az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség.

#### Ibuprofén

A felülvizsgálatban érintett, ibuprofén tartalmú gyógyszer (Ibuprofen Orion) vonatkozásában a kérelmező nem nyújtott be alternatív adatokat a uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűség meghatározására. Ezért az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség nem igazolt.

#### Következtetések

Az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének előírásai nem tekinthetők teljesítettnek, az érintett gyógyszerek hatékonyságát és biztonságosságát nem lehet meghatározni, így ezeknek a gyógyszereknek az előny-kockázat profilja nem tekinthető pozitívnak.

A CHMP ezért a Riluzole Alkem forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

Ami az Ibuprofen Orion forgalomba hozatali engedély iránti kérelmét illeti, a CHMP úgy véli, hogy a kérelmező nem igazolta az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget, és ezért jelenleg a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem nem felel meg az engedélyezés feltételeinek.

Alternatív adatokat nyújtottak be a Cefuroxime Alkem, a Cefuroxime Krka és a Cefuroxime Ingen Pharma uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűségének igazolására. Az alternatív adatok értékelését követően a CHMP a Cefuroxime Alkem és a Cefuroxime Krka forgalomba hozatali engedélyének fenntartását javasolja, és arra a következtetésre jutott, hogy a Cefuroxime Ingen Pharma forgalomba hozatali engedély iránti kérelmét illetően az alternatív adatok felhasználásával igazolták az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget.

#### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást azon gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyei és forgalomba hozatali engedély iránti kérelmei vonatkozásában, amelyek esetében a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok klinikai és/vagy bioanalitikai részeit az Alkem Laboratories Limited-nél végezték 2013. március és 2015. március között.
- A bizottság megvizsgálta minden, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai/kérelmezők által benyújtott adatot és információt, valamint az Alkem Laboratories által biztosított információkat.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket/forgalomba hozatali engedély iránti kérelmeket támogató jellemzők hibásak, és hogy az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak az alábbiak esetében:
  - engedélyezett gyógyszerek, amelyek vonatkozásában alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nyújtottak be, de azokat a CHMP elégtelennek ítélte meg ahhoz, hogy igazolják az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget (I.B melléklet);
  - forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek, amelyek vonatkozásában nem nyújtottak be alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást (I.B függelék).
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy az I.A mellékletben felsorolt forgalomba hozatali engedélykésztők és forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek vonatkozásában rendelkezésre álltak

alternatív adatok az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűség igazolásához.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a CHMP az alábbi következtetésekre jutott:

- a. Függeszték fel a forgalomba hozatali engedélyeket azokra a gyógyszerekre, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referencia-gyógyszerrel szemben (I.B melléklet), mivel a forgalomba hozatali engedélyeket támogató jellemzők hibásak, és ezen forgalomba hozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező.

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételét, ha van ilyen, a III. melléklet tartalmazza.

- b. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek azon gyógyszerek esetében, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referencia-gyógyszerrel szemben (I.B melléklet), mivel a forgalomba hozatali engedélyeket támogató jellemzők hibásak, és ezen forgalomba hozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező.
- c. Tartsák fenn azoknak a gyógyszereknek a forgalomba hozatali engedélyeit, amelyekre vonatkozóan megállapították az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűséget (I.A melléklet), mivel ezeknek a forgalomba hozatali engedélyeknek az előny-kockázat profilja kedvező.
- d. Az I.A mellékletben felsorolt forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek esetében megállapították az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget.

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételei a III. mellékletben találhatóak.