

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

BfArM (det federala institutet för läkemedel och medicintekniska enheter) i Tyskland och IGZ (hälso- och sjukvårdsinspektionen) vid hälsodepartementet i Nederländerna utförde en gemensam kontroll av god klinisk sed den 9–12 mars 2015 i Alkem Laboratories Limited, Department of Bioequivalence, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad – 410 208, Indien (kontrollreferenser: BfArM: 2015 03 D/2015_05_D, NL: VGR-1005124). Tre kliniska prövningar avseende bioekvivalens, varav två utfördes under 2013 och en utfördes under 2014, kontrollerades.

Resultatet av den ovan nämnda kontrollen ger upphov till tvivel om tillförlitligheten hos bioekvivalensstudier som genomförts mellan 2013 och 2014 på den inspekterade platsen. I två olika kliniska prövningar som utfördes 2013 och 2014 på platsen framställdes data avsiktligt på ett falskt sätt. Kvalitetssäkringssystemet som fanns på platsen under denna tidsperiod hjälpte varken till att undvika eller upptäcka detta. Det fanns ett allmänt kvalitetssäkringssystem på platsen, i vilket det ingick en kvalitetssäkringsgrupp som ansvarade för de kliniska och bioanalytiska delarna av den kliniska prövningen och som rapporterade till anläggningens VD.

Eftersom kvalitetssäkringssystemet omfattade alla delar av den kliniska prövningen och ett fel i systemet som i synnerhet gällde EKG-övervakningen upptäcktes och bekräftades av platsen, ansåg BfArM att systemet var otillräckligt och att allvarliga fel inom andra områden av den kliniska prövningen inte kunde uteslutas även om de inte upptäckts.

BfArM ansåg därför att bristerna påverkar trovärdigheten hos de data som genererats på platsen (kliniska och bioanalytiska) från och med början av den första studien i mars 2013 fram till det datum som kontrollen ägde rum i mars 2015. Det måste antas att kvalitetssäkringssystemet inte kunde upptäcka allvarliga brister under denna tidsperiod, eftersom korrigerande och förebyggande åtgärder inte vidtogs förrän efter kontrollen.

Med tanke på vad som beskrivits ovan ansåg BfArM att åtgärder måste vidtas på EU-nivå. Den 8 mars 2016 inledde BfArM en hänskjutning i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG och bad kommittén för humanläkemedel att bedöma potentiell inverkan av resultaten ovan på nytta-riskförhållandet hos ansökningar om godkännande för försäljning och läkemedel som godkänts utifrån de relevanta kliniska prövningarna på den inspekterade platsen mellan mars 2013 och mars 2015. BfArM bad även kommittén att utfärda en rekommendation om huruvida godkännanden om försäljning ska upprätthållas, upphävas tillfälligt eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

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.

Med tanke på ovanstående kan nytta-riskförhållandet hos läkemedel med ej fastställd bioekvivalens inte anses vara positivt, eftersom det inte går att utesluta problem med säkerhet/tolerans eller effekt.

Ett antal innehavare av godkännande för försäljning har även menat att säkerhetsdata som samlats in om deras läkemedel inte har visat på några problem som kan hänföras till icke-bioekvivalens, såsom nedsatt effekt eller försämrad säkerhet och tolerans. Kommittén för humanläkemedel anser dock att frånvaron av några fastställda säkerhetsövervakningssignaler inte ger tillräckliga garantier eftersom

det inte har fastställts att säkerhetsövervakningsaktiviteterna kan vara utformade för att upptäcka en sådan signal.

Det har betonats att alla korrigerande och förebyggande åtgärder som avtalats efter BfArM:s och IGZ:s kontroll antingen har genomförts (kritiska anmärkningar) eller utlovats (övriga anmärkningar). En senare kontroll (mars 2016) utförd av MHRA har också lett till en kritisk och två viktiga anmärkningar. Korrigerande och förebyggande åtgärder för dem har redan avtalats med inspektörerna. Trots att Alkem godkände de korrigerande och förebyggande åtgärderna och åtog sig att vidta dem efter den gemensamma kontrollen av god klinisk sed i mars 2015 visar de kritiska/viktiga felaktigheter som MHRA identifierade under en andra kontroll i mars 2016 för den berörda tidsperioden att kvalitetssäkringssystemet som användes vid tiden som berörs av hänskjutningen var otillfredsställande. De data som genererats på platsen kan därför inte anses vara tillförlitliga vad gäller att fastställa läkemedels bioekvivalens med EU:s referensläkemedel.

Cefuroxim

För produkter innehållande cefuroxim som påverkas av denna granskning (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka och Cefuroxime Ingen Pharma) har bioekvivalens med EU:s referensläkemedel fastställts utifrån en alternativ bioekvivalensstudie som utförts på en annan anläggning (studie 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Efter en bedömning av den alternativa studien ansåg kommittén för humanläkemedel att studien stödjer bioekvivalens för dessa läkemedel med referensläkemedlet Zinnat.

Riluzol

För läkemedlet innehållande riluzol som påverkas av granskningen (Riluzole Alkem) har innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in jämförande upplösningsuppgifter. Innehavaren hävdar att sannolikheten är hög att läkemedlen är bioekvivalenta, eftersom upplösningsprofilerna (flera medier) för cefuroxim och riluzol liknar de hos referensprodukterna. Kommittén för humanläkemedel har tagit hänsyn till dessa uppgifter, men en slutsats om bioekvivalens kan inte dras från en jämförelse mellan upplösningsprofiler.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade även in ett expertutlåtande med en förnyad bedömning av den ursprungliga bioekvivalensstudien som utförts av Alkem. Slutsatsen där var att inga avvikelser observerats i EKG-uppgifterna. Med tanke på resultatet av kontrollen och slutsatsen att det allmänna kvalitetssäkringssystemet på platsen hade brister, kan det inte uteslutas att andra delar av den kliniska prövningen led av allvarliga fel (även om EKG-uppgifterna i den här specifika studien inte innehöll några avvikelser). Data som genererats på platsen mellan mars 2013 och mars 2015 kan därför inte anses vara tillförlitliga.

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade dessutom uppgifter i syfte att visa att det amerikanska och australiensiska referensläkemedlet liknar EU:s referensläkemedel och att bioekvivalens fastställts i bioekvivalensstudier där det generiska riluzolläkemedlet under diskussion jämförts med de amerikanska och australiensiska originalläkemedlen. Innehavaren menade därför att det är mycket sannolikt att läkemedlet också är bioekvivalent med EU:s referensläkemedel.

Hänsyn togs till argumenten från innehavaren av godkännandet för försäljning, bland annat resultaten av studierna med de amerikanska och australiensiska originalläkemedlen, men de inlämnade uppgifterna uppfyller inte kraven på att uppvisa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel i enlighet med artikel 10 i direktiv 2001/83/EG. Kommittén för humanläkemedel drog därför slutsatsen att bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel inte fastställts för Riluzole Alkem.

Ibuprofen

Sökanden för läkemedlet innehållande ibuprofen som påverkas av granskningen (Ibuprofen Orion) lämnade inte in några alternativa data i syfte att försöka fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel. Bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har därför inte fastställts.

Slutsatser

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. Nyttariskförhållandet hos dessa läkemedel kan därmed inte anses vara positivt.

Kommittén för humanläkemedel rekommenderade därför att godkännandet för försäljning av Riluzole Alkem tillfälligt upphävs.

Vad gäller ansökan om godkännande för försäljning av Ibuprofen Orion anser kommittén för humanläkemedel att den sökande inte fastställt bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel och att ansökan om godkännande för försäljning därför inte uppfyller godkännandevillkoren.

Alternativa data lämnades in för att uppvisa bioekvivalens för Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka och Cefuroxime Ingen Pharma gentemot ett EU-referensläkemedel. Efter en bedömning av de alternativa uppgifterna rekommenderar kommittén för humanläkemedel att godkännandena för försäljning för Cefuroxime Alkem och Cefuroxime Krka upprätthålls. Vad gäller ansökan om godkännande för försäljning av Cefuroxime Ingen Pharma anser kommittén att bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har påvisats via alternativa data.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén 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 på Alkem Laboratories Limited mellan mars 2013 och mars 2015.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data och all information från innehavarna av godkännande för försäljning/sökanden, liksom information från Alkem Laboratories.
- Kommittén 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 för vilka det lämnats in alternativa bioekvivalensdata eller en motivering, men där kommittén för humanläkemedel ansåg att dessa vara otillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensmedel (bilaga IB),
 - ansökningar om godkännande för försäljning för vilka det inte lämnats in några alternativa bioekvivalensdata eller någon motivering (bilaga IB).
- Kommittén kom fram till att det finns alternativa data som fastställer bioekvivalens gentemot EU:s referensprodukt 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 kommittén för humanläkemedel följande:

- a. Att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som kommittén för humanläkemedel ansåg var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet (bilaga IB), eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet inte är positivt för godkännandena för försäljning i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

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

- b. Ansökningar om godkännande för försäljning för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som kommittén för humanläkemedel ansåg var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet (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.

De villkor som ålagts för att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning ska upphöra finns i avsnitt 4 i denna rapport.