

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De Duitse regelgevende instantie voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) van het Nederlandse ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voerden van 9-12 maart 2015 een gezamenlijke GCP-inspectie uit bij Alkem Laboratories Limited, afdeling Bio-equivalentie, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad - 410 208, India (inspectiereferenties: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Er werden drie bio-equivalentieproeven geïnspecteerd, twee uitgevoerd in 2013 en een in 2014.

De bevindingen van bovengenoemde inspectie roepen twijfels op over de betrouwbaarheid van de gegevens van bio-equivalentieonderzoeken die tussen 2013 en 2014 op de geïnspecteerde locatie werden uitgevoerd. Voor twee verschillende, in 2013 en 2014 uitgevoerde proeven was op de locatie sprake van opzettelijke onjuiste presentatie van gegevens. Dit werd noch voorkomen noch gedetecteerd door het kwaliteitsmanagementsysteem dat gedurende deze periode op de locatie van kracht was. Op de locatie was één algemeen kwaliteitsmanagementsysteem geïmplementeerd dat een kwaliteitsgarantie-eenheid omvatte die verantwoordelijk was voor de klinische en bio-analytische onderdelen van de proef en die rapporteerde aan de CEO van het bedrijf.

Aangezien het kwaliteitsmanagementsysteem alle onderdelen van de proef omvatte en er een tekortkoming van het systeem met name in relatie tot de monitoring van elektrocardiogrammen (ECG's) werd gedetecteerd en door de locatie erkend, werd dit systeem door de BfArM als ontoereikend beschouwd en konden ernstige tekortkomingen in andere onderdelen van de proef niet worden uitgesloten, zelfs indien niet gedetecteerd.

Daarom oordeelde de BfArM dat dit van invloed is op de betrouwbaarheid van de door de locatie gegenereerde (klinische en bio-analytische) gegevens in de periode vanaf de aanvang van het eerste onderzoek in maart 2013 tot de datum van de inspectie in maart 2015. Er moet immers worden verondersteld dat cruciale tekortkomingen in de tussenliggende periode niet door het kwaliteitsmanagementsysteem op de locatie konden worden gedetecteerd, omdat corrigerende en preventieve maatregelen (CAPA's) pas na de inspectie werden geïmplementeerd.

Gezien de hierboven beschreven problemen was de BfArM van oordeel dat er op EU-niveau actie moest worden ondernomen. Op 8 maart 2016 zette de BfArM krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG een verwijzing in gang en verzocht het CHMP de potentiële invloed te beoordelen van de bovenstaande bevindingen op de baten/risicoverhouding van vergunningaanvragen en van geneesmiddelen die goedgekeurd waren op grond van de uitgevoerde relevante proeven op de geïnspecteerde locatie tussen maart 2013 en maart 2015, en een aanbeveling te doen over de vraag of de handelsvergunningen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Wanneer de bio-equivalentie niet vastgesteld is, kunnen de veiligheid en werkzaamheid van het EU-referentiegeneesmiddel niet naar het generieke middel worden geëxtrapoleerd aangezien de biologische beschikbaarheid van de werkzame stof van de twee geneesmiddelen mogelijk verschillend is. Indien de biologische beschikbaarheid van het generieke middel hoger was dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, zou dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die hoger dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een toename van de incidentie of ernst van de bijwerkingen. Indien de biologische beschikbaarheid van het generieke middel lager was dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, zou dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die lager dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een geringere werkzaamheid of een vertraging of zelfs het uitblijven van therapeutische werkzaamheid.

Rekening houdend met het bovenstaande kan de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentie is vastgesteld niet als positief worden beschouwd, aangezien eventuele problemen inzake veiligheid/verdraagbaarheid en werkzaamheid niet kunnen worden uitgesloten.

Een aantal vergunninghouders stelde ook dat gegevens over geneesmiddelenbewaking die voor hun geneesmiddelen verzameld werden, niet op problemen wezen die toegeschreven konden worden aan het ontbreken van bio-equivalentie, zoals verminderde werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid. Het CHMP is echter van mening dat het ontbreken van signalen op het gebied van geneesmiddelenbewaking niet voldoende garantie biedt omdat niet is vastgesteld dat de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking zijn opgezet om dergelijke signalen op te sporen.

Er is benadrukt dat alle CAPA's zoals overeengekomen na de inspectie door de BfArM/IGZ zijn ingevoerd (voor cruciale waarnemingen) of dat is toegezegd deze in te voeren (voor overige waarnemingen). Een latere inspectie door de Engelse registratieautoriteit MHRA (maart 2016) heeft eveneens geleid tot één cruciale en twee ernstige waarnemingen waarvoor met de inspecteurs al CAPA's zijn overeengekomen. Hoewel Alkem instemde met de CAPA's en zich verplichtte deze te implementeren na de gezamenlijke GCP-inspectie in maart 2015, blijkt uit het feit dat bij een tweede, door de MHRA uitgevoerde inspectie in maart 2016 vastgestelde cruciale/ernstige bevindingen in de periode die reden tot zorg gaf, wederom dat het van kracht zijnde kwaliteitsmanagementsysteem in de procedureperiode suboptimaal functioneerde. Voor het vaststellen van bio-equivalentie van de geneesmiddelen ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel kan daarom niet worden vertrouwd op de gegevens die op de locatie zijn gegenereerd.

Cefuroxim

Voor geneesmiddelen met cefuroxim die onder deze beoordeling vallen (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka en Cefuroxime Ingen Pharma), werd bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vastgesteld op grond van een alternatief bio-equivalentieonderzoek dat bij een ander bedrijf werd uitgevoerd (onderzoek 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Na beoordeling van het alternatieve onderzoek oordeelde het CHMP dat het de bio-equivalentie van deze geneesmiddelen ten opzichte van het referentiegeneesmiddel Zinnat ondersteunt.

Riluzol

Voor het geneesmiddel met riluzol dat onder deze beoordeling valt (Riluzole Alkem), verstreekte de vergunninghouder een aantal vergelijkende dissolutiegegevens. Deze gegevens werden door de vergunninghouder gebruikt om te stellen dat het zeer waarschijnlijk is dat de middelen bio-equivalent zijn aangezien de dissolutieprofielen van cefuroxim en riluzol in meerdere oplosmedia overeenkomen met die van de referentieproducten. Het CHMP heeft deze gegevens beoordeeld, maar uit een eenvoudige vergelijking van dissolutieprofielen kan geen conclusie inzake bio-equivalentie worden getrokken.

De vergunninghouder heeft ook een deskundigenrapport overgelegd met een herbeoordeling van het oorspronkelijke, door Alkem uitgevoerde bio-equivalentieonderzoek en concludeerde dat er geen afwijkingen werden waargenomen in de ECG-gegevens. De ECG-gegevens voor dit specifieke onderzoek vertoonden weliswaar geen afwijkingen, toch kunnen – gezien de bevindingen bij de inspectie en de conclusie dat het algehele kwaliteitsmanagementsysteem op de locatie tekortschoot – ernstige tekortkomingen in andere onderdelen van het onderzoek niet worden uitgesloten en zijn alle door de locatie in de periode van maart 2013 tot maart 2015 gegenereerde gegevens onbetrouwbaar.

Daarnaast presenteerde de vergunninghouder gegevens om aan te tonen dat de Amerikaanse en Australische referentiegeneesmiddelen overeenkomen met het EU-referentiegeneesmiddel en dat in onderzoeken naar bio-equivalentie waarin het ter discussie staande generieke middel met riluzol werd vergeleken met de Amerikaanse en Australische oorspronkelijke geneesmiddelen, werd geconcludeerd

dat er sprake was van bio-equivalentie, en dat het daardoor zeer waarschijnlijk was dat het middel ook bio-equivalent is aan het EU-referentiegeneesmiddel.

De argumenten van de vergunninghouder werden beoordeeld, waaronder ook de resultaten van de onderzoeken met de Amerikaanse en Australische oorspronkelijke middelen. De overgelegde gegevens bleken echter niet te voldoen aan de eis om bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel aan te tonen zoals vereist volgens artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG. Het CHMP concludeerde dan ook dat voor Riluzole Alkem geen bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond.

Ibuprofen

De aanvrager voor het geneesmiddel met ibuprofen dat onder deze beoordeling valt (Ibuprofen Orion), diende geen alternatieve gegevens in om bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen. De bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is dan ook niet vastgesteld.

Conclusies

Doordat er geen bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond, kan niet worden geconcludeerd dat is voldaan aan de vereisten van artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG, kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de betreffende geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan derhalve de baten/risicoverhouding van deze geneesmiddelen niet als positief worden beoordeeld.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot schorsing van de handelsvergunning van Riluzole Alkem.

Wat betreft de vergunningaanvraag voor Ibuprofen Orion is het CHMP van mening dat de aanvrager geen bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel heeft vastgesteld en de vergunningaanvraag daarom op dit moment niet voldoet aan de criteria voor goedkeuring.

Er werden alternatieve gegevens overgelegd om bio-equivalentie aan te tonen van Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka en Cefuroxime Ingen Pharma ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel. Na beoordeling van de alternatieve gegevens doet het CHMP de aanbeveling tot handhaving van de handelsvergunningen voor Cefuroxime Alkem en Cefuroxime Krka en concludeert dat inzake de vergunningaanvraag voor Cefuroxime Ingen Pharma aan de hand van de alternatieve gegevens bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat

- het Comité de procedure heeft beoordeeld krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor handelsvergunningen en vergunningaanvragen voor geneesmiddelen waarvoor de klinische en/of bio-analytische onderdelen van bio-equivalentieonderzoeken werden uitgevoerd bij Alkem Laboratories Limited in de periode tussen maart 2013 en maart 2015;
- het Comité zowel alle beschikbare gegevens en informatie heeft beoordeeld die de houders/aanvragers van een handelsvergunning indienden, alsmede de door Alkem Laboratories ingediende informatie;
- het Comité concludeerde dat de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunning/vergunningaanvraag onjuist zijn en dat de baten/risicoverhouding niet als positief wordt beschouwd voor:
 - goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor alternatieve bio-equivalentiegegevens of een onderbouwing werden ingediend maar die door het CHMP als ontoereikend werden beschouwd

om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB);

- vergunningaanvragen waarvoor geen alternatieve bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend (bijlage IB);
- het Comité concludeerde dat er zowel voor handelsvergunningen als voor vergunningaanvragen genoemd in bijlage IA, alternatieve gegevens voorhanden waren om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen,

concludeert het CHMP daarom dat in overeenstemming met artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG:

- a. de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die door het CHMP ontoereikend werden geacht om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB) moeten worden geschorst, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten/risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG niet positief is.

De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen, voor zover van toepassing, wordt uiteengezet in bijlage III.

- b. de vergunningaanvragen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die het CHMP ontoereikend achtte om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB), niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten/risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 26 van Richtlijn 2001/83/EG niet positief is;
- c. de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld (bijlage IA), te handhaven aangezien de baten/risicoverhouding van deze handelsvergunningen positief is;
- d. bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld voor vergunningaanvragen vermeld in bijlage IA.

De voorwaarden opgelegd voor het opheffen van de schorsing van de handelsvergunning worden uiteengezet in paragraaf 4 van dit rapport.