

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Im Zeitraum zwischen dem 29. September 2015 und dem 9. Oktober 2015 führte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) eine Inspektion hinsichtlich der Einhaltung der guten klinischen Praxis (GCP) in der Bioanalyseeinrichtung Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Indien durch.

Bei dieser Inspektion wurden bedeutsame Fälle von Fehlverhalten festgestellt, beispielsweise der Austausch und die Manipulation von Proben von Studienteilnehmern. Die bei dieser Inspektion festgestellten Befunde lassen gravierende Zweifel an der Zuverlässigkeit der Daten von Bioäquivalenzstudien (klinischer und bioanalytischer Teil) aufkommen, die an diesem Standort generiert wurden. Die FDA gelangte daher zu dem Schluss, dass klinische und bioanalytische Studien, die von Semler Research Private Limited in Bangalore, Indien, durchgeführt werden, aufgrund von Bedenken in Bezug auf die Datenintegrität nicht akzeptabel sind¹.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) führte zwischen dem 27. und dem 31. Januar 2015 gleichfalls eine Inspektion derselben Bioanalyseeinrichtung und der klinischen Einrichtung von Semler in PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indien, sowie zwischen dem 2. und dem 5. Dezember 2015 eine Folgeinspektion durch, um die Einhaltung der GLP und GCP zu überprüfen. Bei den Inspektionen wurden kritische und gravierende Abweichungen festgestellt, die zur Veröffentlichung einer Bedenklichkeitserklärung (notice of concern) der WHO führten². Die WHO gelangte zu dem Schluss, dass die Befunde auf das Vorliegen einer allgemeinen oder systematischen Abweichung von allgemein anerkannten Qualitätsstandards hindeuten und nicht darauf zurückzuführen sind, dass eine oder zwei Personen sich bei ihrer Tätigkeit nicht an das Qualitätsmanagementsystem halten. Aus diesen Gründen empfahl das Vorqualifikationsteam (pre-qualification team, POT) der WHO eine sofortige Einstellung aller Einreichungen von Dossiers, die sich ganz oder teilweise auf Beiträge von Semler beziehen, bis festgestellt worden ist, dass die zugrunde liegenden Probleme angemessen behoben worden sind.

Die Feststellungen bei den Inspektionen der FDA und WHO lassen erhebliche Zweifel an der Eignung des Qualitätsmanagementsystem in diesen Standorten und daher auch an der Zuverlässigkeit von Daten aufkommen, die in Zulassungsanträgen in Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) eingereicht worden sind.

In Anbetracht der vorstehend beschriebenen Feststellungen und der Notwendigkeit des Schutzes der öffentlichen Gesundheit in der EU waren das Vereinigte Königreich, Deutschland, Spanien, die Niederlande und Dänemark der Ansicht, es sei im Interesse der Union, die Angelegenheit an den CHMP zu verweisen und um eine Überprüfung der Auswirkungen der vorstehend genannten Feststellungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel zu bitten, die von den Mitgliedstaaten auf der Basis der jeweiligen an diesen Standorten durchgeführten Studien genehmigt worden sind, sowie der in den anhängigen Anträgen auf Zulassung.

Der CHMP wurde insbesondere um ein Gutachten nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG darüber ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Produkte aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgenommen werden sollten.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Feststellungen der FDA- und WHO-Inspektionen lassen gravierende Bedenken in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems in den Standorten JP Nagar und Sakar Nagar von Semler aufkommen. Die Daten aller Bioäquivalenzstudien, die bei Semler Research Private Limited in

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

Bangalore Indien durchgeführt und bei den zuständigen Behörden eingereicht worden sind, um die Bioäquivalenz der Arzneimittel mit dem jeweiligen Originalpräparat aufzuzeigen, werden als unzuverlässig betrachtet. Daher ist die Bioäquivalenz für diese Produkte nicht erwiesen.

Für ein Arzneimittel, dem nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung die Zulassung erteilt worden ist oder für das eine entsprechende Zulassung beantragt wird, ist die Bioäquivalenz entscheidend, um zu dem Schluss zu kommen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit mit denen des Referenzproduktes vergleichbar sind.

Solange die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen ist, können die 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 gegenüber 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 gegenüber dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise eine Verringerung, eine Verzögerung oder sogar ein Ausbleiben der therapeutischen Wirkung zur Folge hätte.

Daher ist die Bioäquivalenz von Produkten, die auf der Grundlage von bei Semler generierten Daten zugelassen worden sind oder für die eine entsprechende Zulassung beantragt wird, nicht erwiesen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann nicht als positiv betrachtet werden, weil die Möglichkeit von Problemen in Zusammenhang mit der Sicherheit/Verträglichkeit oder Wirksamkeit nicht auszuschließen ist.

Bei ihren eigenen Nachforschungen und ihrer eigenen Analyse der von der FDA-Inspektion betroffenen Studien und auch bei ihren Nachforschungen hinsichtlich ähnlicher Anomalien bzw. Muster in anderen Studien fanden Semler keine schlüssigen Beweise für eine(n) als unangemessen zu bezeichnende(n) Manipulation, Austausch oder Verdünnung von Daten. Als Reaktion auf die Feststellungen bei den Inspektionen der FDA und WHO sind zahlreiche Korrektur- und Präventionsmaßnahmen (corrective and preventive actions, CAPA) vorgeschlagen oder bereits implementiert worden.

Dessen ungeachtet können CAPAs, die nach den Inspektionen der FDA und WHO implementiert worden sind, das bei diesen beiden Inspektionen festgestellte Versagen des Qualitätssystems nicht rückwirkend berichtigen. Die Bioäquivalenz der von diesem Verfahren betroffenen Produkte muss deshalb mit alternativen Daten festgestellt werden.

Was jene Produkte anbelangte, für die keine alternativen Daten verfügbar sind, um die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel aufzuzeigen, wurden von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragstellern folgende Hauptargumente vorgebracht:

- Die erneute Analyse und Überprüfungen von Daten konkreter Studien ergaben keine Hinweise auf eine Unregelmäßigkeit. In Anbetracht des Versagens des an den Standorten vorhandenen Qualitätsmanagementsystems können die Ergebnisse und die Kontrollen der Integrität der Daten der einzelnen Studien durch die Zulassungsinhaber die am Semler Research Center durchgeführten Bioäquivalenzstudien nicht zu einer akzeptablen Grundlage für eine Genehmigung für das Inverkehrbringen machen.
- Die Zulassungsinhaber wiesen in einigen Fällen darauf hin, dass nur bestimmte Teile der Studie bei Semler und die übrigen Teile an einem anderen Standort durchgeführt worden sind. Das ändert nichts an der Tatsache, dass alle bei Semler generierten Daten als unzuverlässig betrachtet werden und daher nicht verwendbar sind, um Bioäquivalenz aufzuzeigen.

- Die Pharmakovigilanzdaten zu bestimmten Produkten, um die es bei diesem Verfahren ging, hatten keine Probleme ergeben, die auf fehlende Bioäquivalenz schließen ließen, wie z. B. eine geringere Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit. Allerdings ist es möglich, dass Pharmakovigilanzaktivitäten ein Signal in Bezug auf die Wirksamkeit oder Sicherheit und Verträglichkeit nicht aufdecken können, und daher ist der CHMP der Auffassung, dass das Fehlen eines Pharmakovigilanz-Signals keine hinreichende Versicherung ist, um ohne den Nachweis einer Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel aus der EU auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels schließen zu können.
- In einigen Fällen wurde darauf hingewiesen, dass Produkte, die bestimmte Wirkstoffe enthalten, möglicherweise für einen Biowaiver infrage kommen. Die Zulassungsinhaber/Antragsteller reichten jedoch keinen formellen Antrag ein und stellten keine detaillierten Informationen bereit, die erforderlich wären, um die Angemessenheit eines Biowaivers zu prüfen.
- Für einige Produkte liegen möglicherweise Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit Nicht-EU-Referenzarzneimitteln vor. Nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG sind diese Daten nicht akzeptabel, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der betreffenden Produkte zu belegen, und können die Anforderung, die Bioäquivalenz zwischen Prüfprodukt und einem geeigneten EU-Referenzprodukt aufzuzeigen, nicht ersetzen.

Es wurden alternative Daten eingereicht, um die Bioäquivalenz von Abacavir/Lamivudin enthaltenden Arzneimitteln mit einem Referenzarzneimittel in der EU aufzuzeigen. Nach Bewertung der alternativen Daten empfiehlt der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Abacavir/Lamivudin enthaltende Arzneimittel (Anhang IA) und zieht den Schluss, dass bezüglich der Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Abacavir/Lamivudin enthaltende Arzneimittel die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel mittels alternativer Daten nachgewiesen wurde.

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, die Wirksamkeit und Sicherheit der betreffenden Arzneimittel 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 Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle verbleibenden Arzneimittel, die von diesem Befassungsverfahren betroffen sind (Anhang IB), da die Bioäquivalenz mit den EU-Referenzarzneimitteln nicht erwiesen ist. Der Ausschuss empfiehlt, die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen (Anhang IB) auszusetzen, es sei denn, das betreffende Arzneimittel wird von den zuständigen nationalen Behörden als unverzichtbar angesehen. Bei als unverzichtbar angesehenen Arzneimitteln kann die Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen in dem betreffenden EU-Mitgliedstaat aufgeschoben werden, jedoch nicht länger als vierundzwanzig Monate vom Beschluss der Kommission an gerechnet. Sollte der EU-Mitgliedstaat innerhalb dieses Zeitraums zu der Auffassung gelangen, dass das Arzneimittel nicht mehr unverzichtbar ist, wird die Aussetzung der betreffenden Genehmigung für das Inverkehrbringen wirksam.

Für diese von EU-Mitgliedstaaten als unverzichtbar angesehenen Arzneimittel ist von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 12 Monaten nach dem Beschluss der Kommission eine Studie zur Untersuchung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorzulegen.

Ein zugelassenes, in Anhang IB aufgeführtes Arzneimittel kann von dem (den) EU-Mitgliedstaat(en) aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem betreffenden Mitgliedstaat und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden.

Was alle anderen Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen (Anhang IB) anbelangt, vertritt der CHMP die Ansicht, dass die Antragsteller keine Informationen vorgelegt haben, die eine Feststellung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel zulassen, und daher erfüllen die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen derzeit nicht die Zulassungskriterien.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, für die die klinischen und/oder bioanalytischen Teile der Studien zur Bioäquivalenz bei Semler, Bangalore, Indien durchgeführt wurden.
- Der Ausschuss prüfte die verfügbaren Daten und Informationen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen/Antragstellern vorgelegt wurden, sowie die von Semler Research Centre Private Ltd gelieferten Informationen.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Angaben, mit denen die Genehmigung für das Inverkehrbringen/der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestützt wurden, nicht korrekt sind und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig eingestuft wurde für:
 - Arzneimittel mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die alternative Daten zur Bioäquivalenz oder eine Berechtigung eingereicht, aber vom CHMP als nicht ausreichend für den Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel angesehen wurden (Anhang IB);
 - Arzneimittel mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die weder alternative Daten zur Bioäquivalenz noch eine Berechtigung vorgelegt wurden (Anhang IB).
- Der CHMP 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 gelangt der CHMP gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG zu folgendem Schluss:

- a. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Berechtigungen nicht vorgelegt oder vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können (Anhang IB), sollten ausgesetzt werden, 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 als günstig betrachtet wird.

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

Einige dieser zugelassenen Arzneimittel können von einzelnen EU-Mitgliedstaaten aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem betreffenden EU-Mitgliedstaat und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden. Wenn die zuständigen nationalen Behörden eines EU-Mitgliedstaates auf der Grundlage dieser Kriterien ein Arzneimittel als unverzichtbar ansehen, kann die Aussetzung der betreffenden Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen so lange verschoben werden, wie das Arzneimittel als unverzichtbar angesehen wird. Diese Verschiebung darf einen Zeitraum von vierundzwanzig

Monaten vom Beschluss der Kommission an gerechnet nicht überschreiten. Sollte der jeweilige EU-Mitgliedstaat innerhalb dieses Zeitraums zu der Auffassung gelangen, dass das Arzneimittel nicht mehr unverzichtbar ist, wird die Aussetzung der betreffenden Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen wirksam. Für diese von EU-Mitgliedstaaten als unverzichtbar angesehenen Arzneimittel muss von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 12 Monaten nach dem Beschluss der Kommission eine Studie zur Untersuchung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorgelegt werden.

- b. Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder eine sonstige Berechtigung 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 als günstig betrachtet wird.
- 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 günstig eingestuft wird.
- d. Die Bioäquivalenz zu dem EU-Referenzarzneimittel wurde für die in Anhang IA aufgeführten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen nachgewiesen.