

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), Österreich, und die Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Deutschland, führten vom 14. bis zum 17. Oktober 2019 eine gemeinsame Inspektion der guten klinischen Praxis (GLC) bei der Auftragsforschungseinrichtung Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., mit Sitz in Navi Mumbai 400 701, Indien, durch. Die Inspektion konzentrierte sich auf einen Bioäquivalenzversuch, den diese Auftragsforschungseinrichtung 2018 und 2019 für den Stoff Doxorubicin durchgeführt hatte. Während der Inspektion wurden folgende kritische Beobachtungen gemacht, die ernsthafte Zweifel an der Zuverlässigkeit der Daten dieser Bioäquivalenzstudie aufkommen ließen:

- Die berichteten PK-Profile für freies Doxorubicin und Doxorubicinol mehrerer Probanden waren außergewöhnlich ähnlich. Aus der Überprüfung während der Inspektion ging hervor, dass die Untersuchungsproben nicht aus Versehen verwechselt worden sein konnten. Die Ähnlichkeiten der Profile waren so groß, dass sie sich nicht erklären ließen, und es gab ernsthafte Zweifel, ob die angegebenen Konzentrationen der Probanden von diesen stammten.
- Während der Inspektion dokumentierte das Studienteam absichtlich die falsche Raumtemperatur, um vorzutäuschen, dass die Raumtemperatur im Probenverarbeitungsbereich innerhalb des Akzeptanzbereichs lag.

Der Schweregrad und das Ausmaß der Ergebnisse der Inspektion durch das BASG und das BfArM werfen ernsthafte Bedenken hinsichtlich der Eignung des Qualitätsmanagementsystems bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. und über die allgemeine Zuverlässigkeit der von dieser Auftragsforschungseinrichtung seit der Einrichtung des Standorts unter dem Namen Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. generierten und zur Unterstützung der Zulassungsanträge für Arzneimittel in der EU eingereichten Daten auf.

Am 19. Februar 2020 initiierte Deutschland (BfArM) daher eine Überweisung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG und forderte den CHMP auf, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Produkten zu bewerten, die in der EU aufgrund klinischer Studien zugelassen wurden, die bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. seit der Einrichtung der Website unter dem Namen Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. durchgeführt wurden oder deren Genehmigung beantragt wurde, und eine Empfehlung abzugeben, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieser Produkte beibehalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Bei Anträgen auf Generika nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG ist das Konzept der Bioäquivalenz von grundlegender Bedeutung. Der Zweck der Feststellung der Bioäquivalenz besteht darin, die Gleichwertigkeit der biopharmazeutischen Qualität zwischen dem Generikum und einem Referenzarzneimittel nachzuweisen, um die Überbrückung vorklinischer Tests und klinischer Studien im Zusammenhang mit dem Referenzarzneimittel zu ermöglichen.

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 gegenüber dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise eine Verringerung, eine Verzögerung oder sogar ein Ausbleiben der therapeutischen Wirkung zur Folge hätte.

In Anbetracht des Schweregrads und des Umfangs der Ergebnisse der gemeinsamen Inspektion der guten klinischen Praxis durch das BASG und das BfArM bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd, die ernsthafte Bedenken hinsichtlich der Eignung des Qualitätsmanagementsystems bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. und der allgemeinen Zuverlässigkeit der Daten aufwerfen, die von dieser Auftragsforschungseinrichtung generiert und zur Unterstützung der Zulassungsanträge für Arzneimittel in der EU eingereicht wurden, gelten die Daten aller Bioäquivalenzstudien, die bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. seit der Einrichtung des Standorts unter dem Namen Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. durchgeführt und den zuständigen Behörden vorgelegt wurden, um die Bioäquivalenz von Arzneimitteln mit ihrem Originalpräparat nachzuweisen, als unzuverlässig.

In Ermangelung zuverlässiger Daten, die die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen, kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Produkte, die nur auf Grundlage von zum Nachweis der Bioäquivalenz bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. generierten Daten genehmigt wurden oder für die auf dieser Grundlage eine Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt wird, nicht als positiv angesehen werden, da die Möglichkeit von Sicherheits-/Verträglichkeits- oder Wirksamkeitsproblemen nicht ausgeschlossen werden kann.

Obwohl anerkannt wird, dass die Prüfungen oder Inspektionen, die in der Vergangenheit bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., Indien, durchgeführt wurden, möglicherweise positive Ergebnisse erzielt haben, wird angenommen, dass die bei der gemeinsamen Inspektion von BfArM und BASG 2019 beobachteten Ergebnisse allgemeinere Probleme in Bezug auf Unternehmenskultur und Qualitätsmanagement widerspiegeln. Diese können alle Bereiche der Versuchsdurchführung betreffen und sind aufgrund ihrer Art entweder schwer zu identifizieren oder während einer Inspektion nicht zu erkennen. In Anbetracht der Art, des Schweregrads und des Umfangs der Ergebnisse der gemeinsamen Inspektion würde jede andere Inspektion vor Ort keine ausreichende Sicherheit bieten, da sie möglicherweise keine schwerwiegenden Verstöße gegen die gute klinische Praxis festgestellt hat, selbst wenn solche Verstöße vorliegen. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Argumente nicht belegen, dass auf diese Studien zurückgegriffen werden kann. Der CHMP kann nicht zweifelsfrei ausschließen, dass die genannten Studien durch kritische Verstöße gegen die gute klinische Praxis beeinflusst wurden, und ist der Ansicht, dass die Studien nicht als Grundlage für die Feststellung der Bioäquivalenz gegenüber dem EU-Referenzarzneimittel herangezogen werden können.

Es wurden Ergebnisse einer in den USA mit dem US-Referenzprodukt durchgeführten Bioäquivalenzstudie vorgelegt. Gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG muss die Bioäquivalenz gegenüber einem EU-Referenzarzneimittel festgestellt werden. Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit Nicht-EU-Referenzarzneimitteln können daher nicht zum Nachweis dieser Bioäquivalenz akzeptiert werden.

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 von diesem Befassungsverfahren betroffenen Arzneimittel.

Hinsichtlich der von diesem Bericht abgedeckten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen vertritt der CHMP aus den vorstehend genannten Gründen die Ansicht, dass die Antragsteller keine Informationen übermittelt haben, die eine Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachweisen, und die Anträge für das Inverkehrbringen derzeit nicht die Zulassungskriterien erfüllen.

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP betrachtete das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83 /EG für Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für welche die klinischen und/oder die bioanalytischen Teile der Studien zur Bioäquivalenz bei Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. mit Sitz in Navi Mumbai, Indien, durchgeführt wurden, seit der Einrichtung des Standorts unter dem Namen Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- Der CHMP prüfte die verfügbaren Daten und Informationen der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bzw. der Antragsteller sowie die Informationen der Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- Nach Auffassung des CHMP reichten die zur Unterstützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Eisensaccharose oder Amoxicillin vorgelegten alternativen Daten oder Begründungen zur Bioäquivalenz nicht aus, um die Bioäquivalenz gegenüber dem EU-Referenzarzneimittel festzustellen. Darüber hinaus war der CHMP der Auffassung, dass keine neue Informationen von Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. Vorgelegt wurden, die die Schlussfolgerungen der Inspektionsteams geändert hätten
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Angaben, auf die sich die Genehmigungen für das Inverkehrbringen /die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen stützen, falsch sind und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle in Anhang I aufgeführten zugelassenen Arzneimittel und Zulassungsanträge als ungünstig angesehen wird.
- Daher zieht der CHMP gemäß den Artikeln 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG die nachstehenden Schlussfolgerungen:
 - a. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Nachweise nicht vorgelegt oder vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können (Anhang I), sollten ausgesetzt werden, da die im Hinblick auf die Genehmigungen 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 positiv angesehen wird.

Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen 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 I), 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.