

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Φαρμάκων και Ιατρικών Συσκευών (BfArM) της Γερμανίας και η Επιθεώρηση Υπηρεσιών Υγείας (IGZ) του Υπουργείου Υγείας των Κάτω Χωρών πραγματοποίησαν από κοινού επιθεώρηση της ορθής κλινικής πρακτικής (GCP) από τις 9 έως τις 12 Μαρτίου 2015 στην Alkem Laboratories Limited, Τμήμα Βιοϊσοδυναμίας, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad - 410 208, Ινδία (Αναφορές επιθεώρησης: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Πραγματοποιήθηκε επιθεώρηση τριών δοκιμών βιοϊσοδυναμίας, από τις οποίες οι δύο πραγματοποιήθηκαν το 2013 και η μία το 2014.

Τα ευρήματα από την εν λόγω επιθεώρηση θέτουν υπό αμφισβήτηση την αξιοπιστία των δεδομένων των μελετών βιοϊσοδυναμίας που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 2013 και 2014 στο υπό επιθεώρηση ερευνητικό κέντρο. Στο ερευνητικό κέντρο παρατηρήθηκε εκ προθέσεως εσφαλμένη απεικόνιση δεδομένων σε δύο διαφορετικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν το 2013 και το 2014. Αυτή η εσφαλμένη απεικόνιση ούτε αποφεύχθηκε ούτε ανιχνεύτηκε από το σύστημα διαχείρισης ποιότητας το οποίο εφαρμοζόταν στο ερευνητικό κέντρο κατά την εν λόγω χρονική περίοδο. Υπήρχε ένα γενικό σύστημα διαχείρισης ποιότητας που εφαρμοζόταν στο ερευνητικό κέντρο, το οποίο περιελάμβανε μια μονάδα διασφάλισης ποιότητας που ήταν υπεύθυνη για τα κλινικά και βιοαναλυτικά μέρη της δοκιμής και υπέβαλλε αναφορές στον Διευθύνοντα Σύμβουλο (CEO) του ιδρύματος.

Καθώς το σύστημα διαχείρισης ποιότητας κάλυπτε όλα τα μέρη της δοκιμής και διαπιστώθηκε και γνωστοποιήθηκε από το ερευνητικό κέντρο μια αστοχία του συστήματος, ειδικότερα σε σχέση με την παρακολούθηση των ΗΚΓ, το BfArM θεώρησε ότι το σύστημα είναι ανεπαρκές και ότι δεν μπορούν να αποκλειστούν σοβαρές αστοχίες σε άλλους τομείς της δοκιμής, ακόμη και εάν δεν έχουν ανιχνευτεί.

Για τον λόγο αυτό, το BfArM θεώρησε ότι αυτή η αστοχία επηρεάζει την αξιοπιστία των (κλινικών και βιοαναλυτικών) δεδομένων που προέκυψαν από το ερευνητικό κέντρο κατά τη χρονική περίοδο από την έναρξη της πρώτης μελέτης τον Μάρτιο του 2013 μέχρι την ημερομηνία διεξαγωγής της επιθεώρησης τον Μάρτιο του 2015, καθώς πρέπει να θεωρηθεί ότι δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση σοβαρών ανεπαρκειών από το σύστημα διαχείρισης ποιότητας στο ερευνητικό κέντρο κατά το ενδιάμεσο διάστημα, διότι οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) εφαρμόστηκαν μόνο μετά την επιθεώρηση.

Βάσει των στοιχείων που περιγράφηκαν παραπάνω, το BfArM θεώρησε ότι έπρεπε να ληφθούν μέτρα σε επίπεδο ΕΕ. Στις 8 Μαρτίου 2016 το BfArM κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησε από την επιτροπή CHMP να αξιολογήσει την πιθανή επιρροή των ανωτέρω ευρημάτων στη σχέση οφέλους-κινδύνου των αιτήσεων αδειών κυκλοφορίας και των φαρμακευτικών προϊόντων που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας βάσει των σχετικών δοκιμών που διενεργήθηκαν στο υπό επιθεώρηση ερευνητικό κέντρο κατά το διάστημα μεταξύ Μαρτίου 2013 και Μαρτίου 2015 και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι ενδέχεται η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας να διαφέρει μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία ενδέχεται να είναι υψηλότερη από την επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι μικρότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση στη δραστική ουσία ενδέχεται να υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξη της ή την πλήρη έλλειψή της.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω εκτιμήσεων, στις περιπτώσεις όπου δεν τεκμηριώνεται βιοϊσοδυναμία, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προβλημάτων ως προς την ασφάλεια/την ανεκτικότητα ή την αποτελεσματικότητα.

Ορισμένοι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υποστήριξαν ότι από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που συλλέχθηκαν σχετικά με τα φαρμακευτικά τους προϊόντα δεν προκύπτουν προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μη βιοϊσοδυναμία, όπως μειωμένη αποτελεσματικότητα ή μειωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Η CHMP είναι, ωστόσο, της άποψης ότι ο μη εντοπισμός σημμάτων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις, καθώς δεν τεκμηριώνεται ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης μπορούν να σχεδιαστούν ώστε να εντοπίζουν τέτοιου είδους σήματα.

Έχει επισημανθεί ότι όλες οι διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) που συμφωνήθηκαν μετά την επιθεώρηση των BfArM/IGZ είτε έχουν εφαρμοστεί (για κρίσιμες παρατηρήσεις) είτε υπάρχει δέσμευση για την εφαρμογή τους (για άλλες παρατηρήσεις). Μια μεταγενέστερη επιθεώρηση από τη MHRA (Μάρτιος 2016) κατέληξε επίσης σε μια κρίσιμη και σε 2 σοβαρές παρατηρήσεις, για τις οποίες έχει ήδη συμφωνηθεί με τους επιθεωρητές η διεξαγωγή διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών (CAPA). Παρόλο που η Alkem συμφώνησε με τις διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες (CAPA) και δεσμεύτηκε να τις εφαρμόσει μετά την από κοινού επιθεώρηση της ορθής κλινικής πρακτικής (GCP) τον Μάρτιο του 2015, το γεγονός ότι κατά τη δεύτερη επιθεώρηση τον Μάρτιο του 2016 από τη MHRA προσδιορίστηκαν κρίσιμα/σοβαρά ευρήματα κατά την εν λόγω περίοδο, καταδεικνύει περαιτέρω ότι το σύστημα διαχείρισης ποιότητας που εφαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της εν λόγω περιόδου από τη διαδικασία ήταν υποβέλτιστο. Για τον λόγο αυτό, τα δεδομένα που προέκυψαν στο ερευνητικό κέντρο δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Κεφουροξίμη

Για τα προϊόντα που περιέχουν κεφουροξίμη και αποτέλεσαν αντικείμενο επανεξέτασης (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka και Cefuroxime Ingen Pharma), η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ τεκμηριώθηκε βάσει εναλλακτικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας που εκπονήθηκε σε άλλο ίδρυμα (μελέτη 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Μετά την αξιολόγηση της εναλλακτικής μελέτης, η επιτροπή CHMP θεώρησε ότι υποστηρίζεται η βιοϊσοδυναμία αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς Zinnat.

Ριλουζόλη

Για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ριλουζόλη και αποτέλεσε αντικείμενο επανεξέτασης (Riluzole Alkem), ο ΚΑΚ παρείχε ορισμένα συγκριτικά δεδομένα σχετικά με τη διάλυσή του, ισχυριζόμενος ότι καθώς τα προφίλ διάλυσης πολλαπλών μέσων της κεφουροξίμης και της ριλουζόλης είναι παρόμοια με εκείνα των προϊόντων αναφοράς, η πιθανότητα βιοϊσοδυναμίας των προϊόντων είναι υψηλή. Η επιτροπή CHMP έλαβε υπόψη της αυτά τα δεδομένα, ωστόσο δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία από μια απλή σύγκριση των προφίλ διάλυσης.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε επίσης μια έκθεση εμπειρογνομόνων με εκ νέου αξιολόγηση της αρχική μελέτης βιοϊσοδυναμίας που είχε πραγματοποιηθεί από την Alkem, στην οποία συμπεραίνεται ότι δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στα δεδομένα ΗΚΓ. Με βάση τα ευρήματα της επιθεώρησης και το συμπέρασμα ότι υπήρξε αστοχία του γενικού συστήματος διαχείρισης ποιότητας που εφαρμοζόταν στο ερευνητικό κέντρο, ακόμη και στην περίπτωση που τα δεδομένα ΗΚΓ για τη συγκεκριμένη μελέτη δεν παρουσιάζουν ανωμαλίες, δεν μπορούν να αποκλειστούν σοβαρές αστοχίες σε άλλα μέρη της δοκιμής, ενώ τα δεδομένα που προέκυψαν από το ερευνητικό κέντρο κατά την περίοδο μεταξύ Μαρτίου 2013 και Μαρτίου 2015 δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστα.

Επιπλέον, ο ΚΑΚ παρουσίασε δεδομένα για να καταδείξει ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς που κυκλοφορούν στις Η.Π.Α. και στην Αυστραλία είναι παρόμοια με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και ότι μελέτες βιοϊσοδυναμίας που συνέκριναν το υπό συζήτηση γενόσημο φάρμακο ριλουζόλη με τα αντίστοιχα φάρμακα προέλευσης των παρασκευαστών στις ΗΠΑ και στην Αυστραλία κατέδειξαν βιοϊσοδυναμία, επομένως είναι πολύ πιθανό το προϊόν να είναι επίσης βιοϊσοδύναμο με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Λήφθηκαν υπόψη τα επιχειρήματα του ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των μελετών με τα φάρμακα των παρασκευαστών στις ΗΠΑ και στην Αυστραλία. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν δεν καλύπτουν την απαίτηση απόδειξης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Επομένως, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν έχει τεκμηριωθεί για το Riluzole Alkem.

Ιβουπροφαίνη

Ο αιτών για το φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει ιβουπροφαίνη και συμπεριλήφθηκε στην επανεξέταση (Ibuprofen Orion) δεν υπέβαλε εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Επομένως, η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν έχει τεκμηριωθεί.

Συμπεράσματα

Λόγω της απουσίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, δεν μπορεί να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγείται την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για το Riluzole Alkem.

Όσον αφορά την αίτηση άδειας κυκλοφορίας για το Ibuprofen Orion, η CHMP θεωρεί ότι ο αιτών δεν τεκμηρίωσε τη βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και, επομένως, η αίτηση άδειας κυκλοφορίας δεν πληροί επί του παρόντος τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Υποβλήθηκαν εναλλακτικά δεδομένα για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας των Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka και Cefuroxime Ingen Pharma με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Κατόπιν αξιολόγησης των εναλλακτικών δεδομένων, η CHMP συνιστά τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για το Cefuroxime Alkem και το Cefuroxime Krka και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά την αίτηση άδειας κυκλοφορίας του Cefuroxime Ingen Pharma, με τη χρήση των εναλλακτικών δεδομένων, έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η Επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία τα κλινικά και/ή βιοαναλυτικά μέρη των μελετών βιοϊσοδυναμίας εκπονήθηκαν στην Alkem Laboratories Limited κατά τη διάρκεια της περιόδου μεταξύ Μαρτίου 2013 και Μαρτίου 2015.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ/αιτούντες, καθώς και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από την Alkem Laboratories.

- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας/αίτησης άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική για:
 - Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τα οποία έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση, αλλά έχουν θεωρηθεί ανεπαρκή από την επιτροπή CHMP για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IB).
 - Αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για τις οποίες δεν έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση (παράρτημα IB).
- Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τόσο για τις άδειες κυκλοφορίας όσο και για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο παράρτημα IA, υπήρχαν εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CHMP καταλήγει στο συμπέρασμα ότι:

- a. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε υποβλήθηκαν αλλά κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IB) θα πρέπει να ανασταλούν, καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Ο όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, διατυπώνεται στο παράρτημα III.
- b. Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε υποβλήθηκαν αλλά κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IB) δεν πληρούν τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική σύμφωνα με το άρθρο 26 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- c. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων έχει τεκμηριωθεί η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IA) πρέπει να διατηρηθούν καθώς η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας είναι θετική.
- d. Η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που απαριθμούνται στο παράρτημα IA.

Οι όροι που επιβάλλονται για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας ορίζονται στην ενότητα 4 της παρούσας έκθεσης.