

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Savezni institut za lijekove i medicinske proizvode (BfArM) u Njemačkoj i Inspektorat za zdravstvenu zaštitu (IGZ) Ministarstva zdravstva u Nizozemskoj proveli su zajedničku inspekciju dobre kliničke prakse (GCP) na Odjelu za bioekvivalenciju tvrtke Alkem Laboratories Limited od 9. do 12. ožujka 2015., C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad – 410 208, Indija (referentne oznake pregleda: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Pregledana su tri ispitivanja bioekvivalencije, dva provedena 2013. i jedno 2014.

Nalazi tih inspekcija ukazuju na sumnju u pouzdanost podataka iz ispitivanja bioekvivalencije koja su provedena između 2013. i 2014. na lokaciji inspekcije. Na toj su lokaciji podaci namjerno pogrešno predstavljeni u dvama različitim ispitivanjima koja su provedena u 2013. i 2014. Sustav upravljanja kvalitetom koji je bio uspostavljen na toj lokaciji u tom razdoblju to nije spriječio ni otkrio. Na lokaciji je postojao jedan opći sustav upravljanja kvalitetom koji je obuhvaćao jedinicu za osiguravanje kvalitete koja je bila odgovorna za klinički i bioanalitički dio ispitivanja i koja je podnosila izvješća glavnom direktoru objekta.

Budući da je sustav upravljanja kvalitetom obuhvaćao sve dijelove ispitivanja i da su nadležni na lokaciji otkrili i potvrdili da sustav ne funkcionira, a osobito u pogledu praćenja elektrokardiograma, BfArM je smatrao da je sustav nedostatan te da se ne mogu isključiti ozbiljni nedostaci u drugim područjima ispitivanja, čak i ako nisu otkriveni.

Stoga je BfArM smatrao da to utječe na pouzdanost podataka prikupljenih na toj lokaciji (kliničkih i bioanalitičkih) u vremenskom razdoblju od početka prvog ispitivanja u ožujku 2013. do datuma provođenja inspekcije u ožujku 2015. jer se mora pretpostaviti da sustav upravljanja kvalitetom u tom razdoblju nije mogao otkriti ozbiljne nedostatke na toj lokaciji jer su korektivne i preventivne mjere (CAPA) provedene tek nakon inspekcije.

S obzirom na prethodno opisane okolnosti, BfArM je smatrao da je potrebno poduzeti mjere na razini EU-a. BfArM je 8. ožujka 2016. pokrenuo postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ i zatražio od CHMP-a da ocijeni mogući utjecaj prethodno navedenih nalaza na omjer koristi i rizika zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet i lijekove odobrene na temelju relevantnih ispitivanja provedenih na ispitanoj lokaciji u razdoblju između ožujka 2013. i ožujka 2015. te da izda preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje lijekova u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili ukinuti.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Ako bioekvivalencija nije utvrđena, podaci o sigurnosti i djelotvornosti ne mogu se ekstrapolirati iz referentnog lijeka odobrenog u EU-u na generički lijek jer se bioraspoloživost djelatne tvari može razlikovati između ta dva lijeka. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka veća od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može dovesti do većeg izlaganja bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do veće incidencije ili ozbiljnosti nuspojava. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka niža od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može dovesti do manjeg izlaganja djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do smanjene djelotvornosti te odgode ili čak izostanka terapijske djelotvornosti.

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, omjer rizika i koristi lijeka ne može se smatrati pozitivnim ako bioekvivalencija nije utvrđena jer se ne može isključiti mogućnost pojave problema u pogledu sigurnosti/tolerancije ili djelotvornosti.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet tvrdili su da podaci o farmakovigilanciji prikupljeni o njihovim lijekovima ne ukazuju na probleme koji bi se mogli pripisati nepostojanju bioekvivalencije, kao što su smanjena djelotvornost ili pogoršanje sigurnosti i tolerancije na lijek. Međutim, CHMP je

mišljenja kako činjenica da nisu utvrđeni nikakvi farmakovigilancijski signali nije dostatan razlog za otklanjanje sumnji jer nije utvrđeno da farmakovigilancijske aktivnosti mogu biti takve izvedbe da mogu otkriti takve signale.

Istaknuto je da su provedene sve korektivne i preventivne mjere dogovorene nakon inspekcije koju su proveli BfArM i IGZ (za kritična zapažanja) ili da je preuzeta obveza njihova provođenja (za druga zapažanja). Kasnije provedena inspekcija MHRA-e (u ožujku 2016.) također je rezultirala jednim kritičnim i dvama značajnim zapažanjima, za koja su s inspektorima već bile dogovorene korektivne i preventivne mjere. Iako je tvrtka Alkem pristala na korektivne i preventivne mjere te se obvezala da će ih provesti nakon zajedničke inspekcije dobre kliničke prakse (GCP) u ožujku 2015., činjenica da je druga inspekcija koju je u ožujku 2016. provela MHRA rezultirala kritičnim/značajnim zapažanjima za dotično razdoblje dodatno pokazuje da je kvaliteta sustava upravljanja koji se primjenjivao tijekom navedenog razdoblja bila manja od zahtijevane. Stoga se podaci prikupljeni na toj lokaciji ne mogu smatrati pouzdanima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Cefuroksim

Za lijekove koji sadrže cefuroksim i koji su obuhvaćeni ovim pregledom (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka i Cefuroxime Ingen Pharma), bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u utvrđena je na temelju alternativnog ispitivanja bioekvivalencije koje je provedeno u drugom objektu (ispitivanje 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Nakon procjene alternativnog ispitivanja, CHMP je zaključio da ono potvrđuje bioekvivalenciju tih lijekova u odnosu na referentni lijek Zinnat.

Riluzol

Za lijek koji sadrži riluzol i koji je obuhvaćen ovim pregledom (Riluzole Alkem), nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je određene podatke o komparativnoj otopini u prilog tvrdnji da postoji velika vjerojatnost da su lijekovi bioekvivalentni jer su profili otapanja cefuroksima i riluzola u različitim medijima slični onima kod referentnih lijekova. CHMP je razmotrio te podatke, no smatrao je da se zaključak o bioekvivalenciji ne može donijeti samo na temelju usporedbe profila otapanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također je dostavio stručno izvješće s ponovnom procjenom izvornog ispitivanja bioekvivalencije koje je provela tvrtka Alkem, zaključivši da nisu primijećene abnormalnosti u podacima o EKG-u. S obzirom na nalaze inspekcije i zaključak da cijeli sustav upravljanja kvalitetom na toj lokaciji ne funkcionira, i unatoč tome što nisu utvrđene abnormalnosti u podacima o EKG-u u navedenom ispitivanju, ne mogu se isključiti ozbiljni nedostaci u drugim područjima ispitivanja i stoga se svi podaci prikupljeni na toj lokaciji u razdoblju od ožujka 2013. do ožujka 2015. ne mogu smatrati pouzdanima.

Osim toga, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predočio je podatke koji dokazuju da su referentni lijekovi odobreni u SAD-u i Australiji slični referentnim lijekovima odobrenima u EU-u te da je u ispitivanjima bioekvivalencije u kojima je generički lijek koji se razmatrao, riluzol, uspoređen s izvornim lijekovima u SAD-u i Australiji utvrđena bioekvivalencija i da je stoga vrlo vjerojatno da je taj lijek bioekvivalentan i s referentnim lijekom odobrenim u EU-u.

Argumenti nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet su razmotreni, kao i rezultati ispitivanja izvornih lijekova iz SAD-a i Australije. No, dostavljeni podaci ne zadovoljavaju zahtjeve prema kojima se dokazuje bioekvivalencija u odnosu na referentne lijekove odobrene u EU-u sukladno članku 10. Direktive 2001/83/EZ. Stoga je zaključak CHMP-a da za lijek Riluzole Alkem nije utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Ibuprofen

Podnositelj zahtjeva za lijek koji sadrži ibuprofen i koji je obuhvaćen ovim pregledom (Ibuprofen Orion) nije dostavio alternativne podatke na osnovi kojih bi se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Stoga nije utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Zaključci

Budući da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana, zahtjevi iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ ne mogu se smatrati ispunjenima te se učinkovitost i sigurnost navedenih lijekova ne može utvrditi i stoga se omjer koristi i rizika za te lijekove ne može smatrati pozitivnim.

CHMP stoga preporučuje privremenu obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek Riluzole Alkem.

U pogledu zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijek Ibuprofen Orion, CHMP je zaključio da podnositelj zahtjeva nije utvrdio bioekvivalenciju u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u i stoga zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet trenutno ne ispunjava kriterije za izdavanje odobrenja.

Dostavljeni su alternativni podaci kako bi se dokazala bioekvivalencija lijekova Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka i Cefuroxime Ingen Pharma u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Nakon procjene alternativnih podataka, CHMP preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Cefuroxime Alkem i Cefuroxime Krka, uz zaključak da je u pogledu zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijek Cefuroxime Ingen Pharma utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u na osnovi alternativnih podataka.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da

- je Odbor razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove za koje su klinički i/ili bioanalitički dijelovi ispitivanja provedeni u tvrtki Alkem Laboratories Limited u razdoblju između ožujka 2013. i ožujka 2015.;
- je Odbor pregledao sve dostupne podatke i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet/podnositelji zahtjeva, kao i informacije koje je dostavila tvrtka Alkem Laboratories;
- je Odbor zaključio da su podaci kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje lijeka u promet/zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni i da se omjer koristi i rizika ne smatra povoljnim za:
 - odobrene lijekove za koje su dostavljeni alternativni podaci o bioekvivalenciji ili obrazloženja, ali koje je CHMP smatrao nedostatnima da bi se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B);
 - zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni alternativni podaci o bioekvivalenciji ili obrazloženja (Prilog I.B),
- Odbor je zaključio da su za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz Priloga I.A postojali alternativni podaci na osnovi kojih bi se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Stoga je CHMP, u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, zaključio:

- a. Potrebno je privremeno obustaviti odobrenja za stavljanje u promet lijekova za koje nisu dostavljeni podaci ili obrazloženja o bioekvivalenciji ili za koje podaci i obrazloženja o bioekvivalenciji prema mišljenju CHMP-a nisu dostatni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B) s obzirom na to da su određeni podaci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije povoljan u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Uvjet za ukidanje privremene obustave odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ako je primjenjiv, naveden je u Prilogu III.

- b. Zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni podaci ili obrazloženja o bioekvivalenciji ili za koje podaci ili obrazloženja o bioekvivalenciji prema mišljenju CHMP-a nisu dostatni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B) ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja s obzirom na to da su određeni podaci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da se omjer koristi i rizika ovih odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smatra povoljnim u skladu s člankom 26. Direktive 2001/83/EZ.
- c. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja je bioekvivalencija utvrđena u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.A) treba zadržati jer se smatra da je omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet povoljan.
- d. Za zahtjeve za odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedene u Prilogu I.A utvrđena je bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Uvjeti za ukidanje privremene obustave odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrđeni su u odjeljku 4. ovog izvješća.