

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Federálny inštitút pre lieky a zdravotnícke pomôcky (BfArM) v Nemecku, Inšpektorát zdravotnej starostlivosti (IGZ) a Ministerstvo zdravotníctva v Holandsku vykonali v dňoch 9. až 12. marca 2015 spoločnú kontrolu správnej laboratórnej praxe (GCP) v spoločnosti Alkem Laboratories Limited v Indii, na oddelení biologickej rovnocennosti, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad - 410 208 (odkazy na kontrolu: Inštitút BfArM: 2015 03 D / 2015\_05\_D, Holandsko: VGR-1005124). Boli kontrolované tri skúšania biologickej rovnocennosti; dve skúšania sa uskutočnili v roku 2013 a jedno skúšanie sa uskutočnilo v roku 2014.

Na základe zistení uvedenej kontroly sa spochybnila spoľahlivosť údajov zo štúdií biologickej rovnocennosti, ktoré sa uskutočnili na mieste kontroly v rokoch 2013 až 2014. V dvoch skúšaniach, ktoré sa uskutočnili v rokoch 2013 a 2014, na mieste kontroly sa zistilo úmyselné skreslenie údajov. Systém riadenia kvality, ktorý bol v tom čase zavedený na mieste, tomu nezabránil ani to nezistil. Na mieste bol zavedený jeden všeobecný systém riadenia kvality zahŕňajúci jednotku zabezpečovania kvality, ktorá zodpovedala za klinickú a bioanalytickú časť skúšania a ktorá podávala hlásenia na CEO zariadenia.

Keďže systém riadenia kvality zahŕňal všetky časti skúšania a na mieste sa zistilo a uznalo zlyhanie systému, konkrétne v súvislosti s monitorovaním EKG, inštitút BfArM považoval tento systém za nedostatočný, pričom sa nemohli vylúčiť závažné zlyhania v iných oblastiach skúšania, aj keď neboli zistené.

Preto inštitút BfArM usúdil, že je tým ovplyvnená dôveryhodnosť údajov (klinických a bioanalytických) vygenerovaných na mieste v čase od začatia prvej štúdie v marci 2013 až do dátumu, keď sa v marci 2015 uskutočnila kontrola, keďže sa musí predpokladať, že systém riadenia kvality nemohol medzitým zistiť na mieste kritické nedostatky, lebo nápravné opatrenia a preventívne opatrenia (CAPA) boli zavedené až po kontrole.

Vzhľadom na opísané skutočnosti inštitút BfArM usúdil, že je potrebné prijať opatrenia na úrovni EÚ. Dňa 8. marca 2016 inštitút BfArM inicioval postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor CHMP, aby posúdil možný vplyv uvedených zistení na pomer prínosu a rizika pre žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a pre lieky povolené na základe príslušných skúšaní uskutočnených na mieste kontroly od marca 2013 do marca 2015, a aby vydal odporúčanie, či sa majú povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Keď nie je stanovená biologická rovnocennosť, bezpečnosť a účinnosť nemôžu byť extrapolované z referenčného lieku povoleného v EÚ na generický liek, keďže biologická dostupnosť účinnej látky u týchto dvoch liekov môže byť odlišná. Ak je biologická dostupnosť generického lieku vyššia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, môže to viesť k vyššiemu vystaveniu ako je plánované vystavenie pacientov účinnej látke, výsledkom čoho môže byť potenciálne zvýšenie výskytu alebo závažnosti nežiaducich účinkov. Ak je biologická dostupnosť generického lieku nižšia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, môže to viesť k nižšiemu vystaveniu ako je plánované vystavenie pacientov účinnej látke, výsledkom čoho môže byť potenciálne zníženie účinnosti, oneskorený alebo dokonca žiadny terapeutický účinok.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti sa pomer prínosu a rizika liekov, v prípade ktorých nie je stanovená biologická rovnocennosť, nemôže považovať za pozitívny, keďže možné problémy s bezpečnosťou/znášanlivosťou alebo účinnosťou sa nemôžu vylúčiť.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh argumentovali, že farmakovigilančné údaje získané o ich liekoch nenaznačujú žiadne problémy, ktoré by sa mohli pripísať neprítomnosti biologickej rovnocennosti, ako

je znížená účinnosť alebo zhoršená bezpečnosť a znášateľnosť. Výbor CHMP však dospel k názoru, že aj keď neboli identifikované žiadne farmakovigilančné signály, neposkytuje to dostatočné ubezpečenie, pretože nebolo stanovené, že farmakovigilančné činnosti môžu byť určené na detekciu takéhoto signálu.

Zdôraznilo sa, že boli buď zavedené (pre kritické pozorovania) alebo sľúbené (pre ďalšie pozorovania) všetky CAPA schválené po kontrole inštitútom BfArM/IGZ. Neskoršou kontrolou, ktorú vykonal MHRA (marec 2016), sa tiež odhalilo jedno kritické zistenie a dve závažné zistenia, pre ktoré inšpektori už schválili CAPA. Aj keď spoločnosť Alkem schválila CAPA a zaviazala sa zaviesť ich po spoločnej kontrole GCP uskutočnenej v marci 2015, fakt, že pri druhej kontrole, ktorú vykonal MHRA v marci 2016, sa zistili kritické/závažné nedostatky počas obdobia výhrady, tiež dokazuje, že systém riadenia kvality zavedený počas obdobia, ktorého sa postup týka, bol suboptimálny. Údaje vygenerované na mieste preto nemusia byť spoľahlivé na stanovenie biologickej rovnocennosti liekov s referenčným liekom povoleným v EÚ.

### Cefuroxim

Pre lieky obsahujúce cefuroxim, ktorých sa týka toto preskúmanie (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka a Cefuroxime Ingen Pharma), bola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ na základe alternatívnej štúdie biologickej rovnocennosti, ktorá sa uskutočnila v inom zariadení (štúdia O258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Výbor CHMP posúdil túto alternatívnu štúdiu a usúdil, že podporuje biologickú rovnocennosť týchto liekov s referenčným liekom Zinnat.

### Riluzol

Pokiaľ ide o lieky obsahujúce riluzol, ktorých sa týka toto preskúmanie (Riluzole Alkem), držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil komparatívne údaje o rozpúšťaní v rámci tvrdenia, že vzhľadom na to, že profily rozpúšťania cefuroximu a riluzolu vo viacerých médiách sú podobné ako v prípade referenčných liekov, pravdepodobnosť biologickej rovnocennosti liekov je vysoká. Výbor CHMP vzal tieto údaje na vedomie, avšak z jednoduchého porovnania profilov rozpúšťania sa nemôže vyvodiť záver o biologickej rovnocennosti.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež správu odborníkov s opätovným posúdením pôvodnej štúdie biologickej rovnocennosti, ktorú uskutočnila spoločnosť Alkem, pričom dospel k záveru, že sa nepozorovali žiadne abnormality, pokiaľ ide o EKG údaje. Vzhľadom na zistenia kontroly a záver, že zlyhal celkový systém riadenia kvality zavedený na mieste, aj keď EKG údaje pre túto konkrétnu štúdiu neobsahujú žiadne abnormality, závažné zlyhania v iných častiach skúšania sa nemôžu vylúčiť a všetky údaje vygenerované na mieste počas obdobia od marca 2013 do marca 2015 nemusia byť spoľahlivé.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež údaje na preukázanie, že referenčný liek povolený v USA a referenčný liek povolený v Austrálii sú podobné ako referenčný liek povolený v EÚ a že na základe štúdií biologickej rovnocennosti, v ktorých sa porovnával uvedený generický liek riluzol s pôvodným liekom povoleným v USA a s pôvodným liekom povoleným v Austrálii, sa stanovila biologická rovnocennosť, a preto je veľmi pravdepodobné, že liek je biologicky rovnocenný aj s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Boli posúdené argumenty držiteľa povolenia na uvedenie na trh vrátane výsledkov štúdií s pôvodným liekom povoleným v USA a s pôvodným liekom povoleným v Austrálii, pričom v rámci priložených údajov sa nerieši požiadavku preukázania biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ, ako sa vyžaduje podľa článku 10 smernice 2001/83/ES. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že nie je stanovená biologická rovnocennosť lieku Riluzole Alkem s referenčným liekom povoleným v EÚ.

### Ibuprofén

Žiadateľ pre lieky obsahujúce ibuprofén, ktorých sa toto preskúmanie týka (Ibuprofen Orion), nepredložil alternatívne údaje na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ. Biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ preto nie je stanovená.

### Záver

Keďže sa nepreukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, požiadavky článku 10 smernice 2001/83/ES sa nemôžu považovať za splnené, účinnosť a bezpečnosť dotknutých liekov nemôže byť stanovená, a preto sa pomer prínosu a rizika týchto liekov nemôže považovať za pozitívny.

Výbor PRAC preto odporučil pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre liek Riluzole Alkem.

Pokiaľ ide o žiadosť o povolenie na uvedenie na trh pre liek Ibuprofen Orion, výbor CHMP usúdil, že žiadateľ nestanovil biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, a preto žiadosť o povolenie na uvedenie na trh v súčasnosti nespĺňa kritériá na povolenie.

Boli predložené alternatívne údaje na preukázanie biologickej rovnocennosti liekov Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka a Cefuroxime Ingen Pharma s referenčným liekom povoleným v EÚ. Výbor CHMP posúdil alternatívne údaje a odporučil zachovať povolenia na uvedenie na trh pre lieky Cefuroxime Alkem a Cefuroxime Krka a v súvislosti so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh pre liek Cefuroxime Ingen Pharma dospel k záveru, že na základe alternatívnych údajov bola preukázaná biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ.

### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

Keďže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre povolenia na uvedenie na trh a pre žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre lieky, s ktorými sa uskutočnila klinická a/alebo bioanalytická časť štúdií biologickej rovnocennosti v spoločnosti Alkem Laboratories Limited v období od marca 2013 do marca 2015,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje a informácie, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh/žiadatelia, ako aj informácie, ktoré predložila spoločnosť Alkem Laboratories,
- výbor dospel k záveru, že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh/žiadosť o povolenie na uvedenie na trh nie sú správne a že pomer prínosu a rizika sa považuje za nepriaznivý pre:
  - povolené lieky, v prípade ktorých boli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, ale výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB),
  - žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, v prípade ktorých neboli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie (príloha IB).
- Výbor dospel k záveru, že v prípade povolení na uvedenie na trh aj v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh uvedených v prílohe IA sú k dispozícii alternatívne údaje na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Výbor CHMP preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES dospel k záveru, že:

- a. povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na

stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB), sa majú pozastaviť, keďže údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za nepriaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/EC.

Podmienka na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh je uvedená v prílohe III.

- b. Žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB) nespĺňajú kritériá na povolenie, keďže údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za nepriaznivý podľa článku 26 smernice 2001/83/ES.
- c. Povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých bola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IA), sa majú zachovať, keďže pomer prínosu a rizika pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za priaznivý.
- d. Biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ bola stanovená v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh uvedených v prílohe IA.

Stanovené podmienky na zrušenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh sú uvedené v 4. časti tejto správy.