

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Федералната служба за безопасност в здравеопазването (BASG), Австрия, и Федералният институт за лекарства и медицински изделия (BfArM), Германия, извършиха съвместна проверка за ДКП на 14—17 октомври 2019 г. в изследователската организация подизпълнител (CRO) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., с адрес гр. Нави Мумбай 400 701, Индия. Тази проверка се концентрира върху изпитване за биоеквивалентност, извършено от тази CRO през 2018 г. и 2019 г. за веществото доксорубицин. По време на проверката са направени следните критични наблюдения, които поставят сериозни съмнения относно надеждността на данните в това изпитване за биоеквивалентност:

- Докладваните ФК профили за свободния доксорубицин и доксорубинол при няколко пациенти са счетени за изключително сходни. От верифицирането, извършено по време на проверката, става ясно, че изследваните проби не може да са се смесили случайно. Сходствата в профилите са в такава степен, че не могат да бъдат обяснени и има сериозни съмнения дали отчетените концентрации на пациентите са получени от тях.
- По време на проверката изследователският персонал умишлено документира невярна температура в стаята, за да претендира, че стайната температура в зоната за обработка на пробата е била в приемливите граници.

Тежестта и степента на констатациите от проверката на BASG и BfArM повдигат сериозни опасения, свързани с пригодността на системата за управление на качеството на Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. и относно общата надеждност на данните, генерирани от тази CRO от създаването на обекта под името Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. и подадени в подкрепа на заявленията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти в ЕС.

На 19 февруари 2020 г. Германия (BfArM) респективно образува процедура по сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от CHMP да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на продукти, които са получили разрешение в ЕС въз основа на проведени клинични изпитвания в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. от създаването на обекта под името Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., или очаквайки разрешение, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба следва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или отменени.

Цялостно обобщение на научната оценка

В заявления за генерични лекарствени продукти по член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО концепцията за биоеквивалентност е основна. Целта на установяване на биоеквивалентност е да се демонстрира еквивалентност по отношение на биофармацевтичното качество между генеричния лекарствен продукт и референтния лекарствен продукт, с цел да се позволи свързване на предклиничните тестове и на клиничните изпитвания, свързани с референтния лекарствен продукт.

В случаите, в които биоеквивалентността не е установена, безопасността и ефикасността на генеричния лекарствен продукт не могат да бъдат екстраполирани от референтния лекарствен продукт в ЕС, тъй като бионаличността на активното вещество може да се различава между двата лекарствени продукта. Ако бионаличността на генеричния продукт е по-висока от бионаличността на референтния лекарствен продукт, това би могло да доведе до по-висока експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално увеличаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции. Ако бионаличността на генеричния продукт е по-ниска от бионаличността на референтния лекарствен продукт, това би довело до по-ниска експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално намаляване на ефикасността, забавяне или дори липса на терапевтичен ефект.

С оглед на сериозността и степента на констатациите от съвместната проверка за ДКП на BASG и BfArM в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., които повдигат сериозни опасения по отношение на пригодността на системата за управление на качеството в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. и общата надеждност на данните, генерирани от тази CRO и представени в подкрепа на заявленията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти в ЕС, данните от всички изпитване за биоеквивалентност, проведени в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. от създаването на обекта под името Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. и подадени до компетентните органи, за да се демонстрира биоеквивалентността на лекарствените продукти с оригиналното лекарство, се считат за ненадеждни.

При липсата на надеждни данни, демонстриращи биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС, съотношението полза/риск на продуктите, разрешени за употреба или изискващи разрешение за употреба въз основа единствено на данните, получени в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., за демонстриране на биоеквивалентност, не може да се счита за положително, тъй като не може да се изключи вероятност от проблеми с безопасността, поносимостта или ефикасността.

Въпреки че се признава, че одитите или проверките, извършени в миналото в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., Индия, вероятно са дали положителни резултати, се счита, че констатациите, наблюдавани по време на съвместната проверка BfArM и BASG 2019, се счита, че съвместната проверка отразява по-широки проблеми, свързани с корпоративната култура и управлението на качеството. Те могат да засегнат всички области на провеждане на изпитването и поради естеството си се установяват трудно или не е възможно да бъдат открити по време на проверката. Като се има предвид естеството, сериозността и степента на констатациите от съвместната проверка, всяка друга проверка, извършена в обекта, няма да предостави достатъчно увереност, тъй като те може да не са открили сериозни нарушения на ДКП, дори ако има такива. Следователно се смята, че тези аргументи не доказват, че на споменатите изследвания може да се разчита. CHMP не може да изключи по несъмнен начин, че критичните нарушения на ДКП в обекта са засегнали посочените проучвания и е на мнение, че не може да се разчита на изследванията, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Представени са резултати от изпитване за биоеквивалентност, проведено в САЩ, с референтния продукт в САЩ. Съгласно член 10 от Директива 2001/83/ЕО трябва да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС. Следователно резултати от изпитване за биоеквивалентност, използващи референтни лекарствени продукти, които не са от ЕС, не могат да бъдат приети за доказване на посочената биоеквивалентност.

В отсъствието на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на член 10 от Директива 2001/83/ЕО, ефикасността и безопасността на засегнатите лекарствени продукти не може да се установи и следователно съотношението полза/риск не може да се счита за положително. Поради това CHMP препоръчва временното спиране на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, разглеждани в настоящата процедура по сезиране.

Що се отнася до разрешенията за употреба, включени в този преглед, CHMP счита, че поради горепосочените причини заявителите не са подали информация, която позволява да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, и поради това заявленията за разрешение за употреба към момента не отговарят на критериите за разрешаване.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе под внимание процедурата съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО за разрешенията за употреба и заявленията за разрешение за употреба на лекарствени продукти, за които клиничните и/или биоаналитичните части на изпитване за биоеквивалентност са проведени в Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., с адрес гр. Нави Мумбай, Индия от създаването на обекта под името Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- CHMP преразглежда наличните данни и информацията, предоставена от ПРУ/заявителите, както и информацията, предоставена от Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- CHMP счита, че алтернативните данни или доказателства за биоеквивалентност, представени в подкрепа на разрешенията за употреба на желязна захароза или амоксицилин, са недостатъчни, за да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС. Освен това CHMP счита, че не е предоставена нова информация от Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. която да промени заключенията, направени от екипа за проверка.
- CHMP заключи, че подробните данни, на които се основава разрешението за употреба/заявлението за разрешение за употреба, са неверни и че съотношението полза/риск се счита за неблагоприятно за всички разрешени лекарствени продукти и заявления за разрешение за употреба, изброени в приложение I.
- Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО CHMP заключи, че:
 - a. Разрешенията за употреба за лекарствените продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са счетени за недостатъчни от CHMP, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение I), трябва да бъдат спрени, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за неблагоприятно съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО.

Основанията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба за случаите, в които са приложими, са представени в Приложение III.
 - b. Заявленията за разрешения за употреба, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са счетени от CHMP за недостатъчни да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение I), не отговарят на критериите за разрешаване, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за неблагоприятно съгласно член 26 от Директива 2001/83/ЕО.