

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Между 29 септември 2015 г. и 9 октомври 2015 г. Агенцията по храните и лекарствата (FDA) на САЩ извършва проверка на добрата клинична практика (GCP) в биоаналитичния център Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore — 560 078 Индия.

Проверката открива значителни нарушения, включително заменяне и манипулиране на пробите от участници в проучвания. Резултатите, отчетени по време на тази проверка, хвърлят сериозни съмнения върху надеждността на данните от проучванията за биоеквивалентност (клинична и биоаналитична част), получени в този център. Следователно заключението на FDA е, че клиничните и биоаналитичните проучвания, проведени от Semler Research Private Limited в гр. Бангалор, Индия, са неприемливи поради проблеми с истинността на данните¹.

Световната здравна организация (СЗО) извършва проверка на същия биоаналитичен център и на клиничния център на Semler на адрес PA Arcade #21,22,23 Kodigehalli Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Индия, между 27 и 31 януари 2015 г., както и последваща проверка между 2 и 5 декември 2015 г. за проверка на съответствието с GLP и GCP. Проверката разкрива критични и значителни отклонения, което води до публикуване на известие за безпокойство от страна на СЗО². СЗО стига до заключение, че резултатите показват наличие на основни или системни отклонения от общоприетите стандарти за качество и не могат да се припишат само на отделни лица, работещи извън системата за управление на качеството. На тези основания екипът на СЗО за преценка (PQT) препоръчва незабавно спиране на подаването на всички досиета, които се основават изцяло или частично на участие от страна на Semler, докато не се получи потвърждение за адекватно отстраняване на установените при проверката проблеми.

Резултатите от проверките на FDA и СЗО повдигат сериозни опасения, свързани с пригодността на системата за управление на качеството в тези центрове и следователно — с надеждността на данните, включени в заявленията за разрешение за употреба, които се подават в държавите—членки на Европейския съюз (ЕС).

С оглед на гореописаните резултати и необходимостта от опазване на общественото здраве в ЕС, държавите Великобритания, Германия, Дания, Испания и Нидерландия считат, че е в интерес на Съюза въпросът да бъде отнесен към CHMP, който да оцени въздействието на горепосочените резултати върху съотношението полза — риск на лекарствените продукти, разрешени за употреба от държавите членки въз основа на съответни изпитвания, проведени в тези центрове, а също и върху подадените заявления за разрешение за употреба (МАН).

По-специално CHMP беше сезиран да даде становището съгласно чл. 31 на Директива 2001/83/ЕО дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да се запазят, променят, прекратят или отнемат.

Цялостно обобщение на научната оценка

Резултатите от проверките на FDA и СЗО повдигат сериозни опасения, свързани с пригодността на системата за управление на качеството, прилагана в центровете Semler JP Nagar и Sakar Nagar. Данните от всички проучвания за биоеквивалентност, проведени в Semler Research Private Limited в гр. Бангалор, Индия и изпратени до здравните власти, за да се демонстрира биоеквивалентността на лекарствените продукти с първоизточника им, се считат за ненадеждни. Следователно за тези продукти не се установява биоеквивалентност.

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

При лекарствен продукт с разрешение за употреба или заявление за такова разрешение по чл. 10(1) на изменената Директива 2001/83/ЕО биоеквивалентността има определящо значение за достигне до заключението, че ефикасността и безопасността са подобни на тези на референтния продукт.

В случаите, в които биоеквивалентността не е установена, безопасността и ефикасността на генеричния 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.

Следователно за продуктите, разрешени за употреба или изискващи такова разрешение въз основа на данните, получени в Semler, не се установява бионаличност, съотношението полза — риск не може да се приеме за положително и не може да се изключи възможността за проблеми с безопасността/поносимостта или ефикасността.

В собствено разследване и анализ на проучванията, обхванати от проверката на FDA, както и в собствено разследване за подобни аномалии или тенденции в други проучвания, Semler не открива категорични доказателства за неуместно манипулиране, заменяне или изтриване на данни. Предложени или вече приложени са редица корективни и превантивни действия (CAPA), насочени към резултатите от проверките на FDA и C3O.

Въпреки това приложените CAPA след проверките на FDA и C3O не могат ретроспективно да коригират пропуските в системата за качество, установени при тези проверки. Следователно биоеквивалентността на продуктите, включени в тази процедура, трябва да се установи чрез алтернативни данни.

За продуктите, при които няма алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност с референтен лекарствен продукт в ЕС, основните аргументи, изложени от ПРУ/заявителите, са следните:

- Повторните анализи и проверки на данните за конкретни проучвания не откриват нередности. С оглед на пропуските в системата за управление на качеството, прилагана в проучванията, резултатите и контролът на целостта на данните от отделни проучвания, проведени от ПРУ, не могат да определят проучванията за биоеквивалентност, проведени в Semler Research Center, като приемлива основа за разрешение за употреба.
- В някои случаи ПРУ изтъкват, че само някои части от проучването са проведени в Semler, а останалите в друг център. Това не променя факта, че всички данни, получени в Semler, се считат за ненадеждни и следователно не могат да се използват за демонстриране на биоеквивалентността.
- Данните за проследяване на лекарствената безопасност на конкретните продукти, включени в тази процедура, не показват проблеми, които могат да бъдат приписани на липса на биоеквивалентност, като намалена ефикасност или влошена безопасност и поносимост. Дейностите за проследяване на лекарствената безопасност може обаче да не осигуряват възможност за откриване на признаци по отношение на ефикасността или безопасността и поносимостта и затова становището на CHMP е, че отсъствието на каквито и да било признаци за проследяване на лекарствената безопасност не носи достатъчна

увереност за приемане на положително съотношение полза — риск при отсъствие на доказана биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС.

- В някои случаи се посочва, че продукти, съдържащи определени активни вещества, биха могли да отговарят на условията за отказ от биоеквивалентност. Не е подадено обаче официално заявление и ПРУ/заявителите не са представили необходимата подробна информация за оценка на това, доколко би бил уместен отказът от биоеквивалентност.
- За някои продукти може да са налице резултати от данни за биоеквивалентност, използващи лекарствени продукти, които не са референтни в ЕС. Съгласно чл. 10, параграф 1 на Директива 2001/83/ЕО тези данни не могат да служат за подкрепа на положително съотношение полза — риск за засегнатите продукти и не могат да заменят изискванията за демонстриране на биоеквивалентност между тестов продукт и подходящ референтен продукт в ЕС.

Представени са алтернативни данни, за да се демонстрира биоеквивалентност на лекарствените продукти, съдържащи абакавир/ламивудин, с референтен лекарствен продукт в ЕС. След оценка на алтернативните данни CHMP препоръчва запазване на разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи абакавир/ламивудин (приложение IА), и стига до заключение, че по отношение на заявленията за разрешение за употреба на лекарствени продукти, съдържащи абакавир/ламивудин, е демонстрирана биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, като са използвани алтернативни данни.

В отсъствието на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на чл. 10 от Директива 2001/83/ЕО, ефикасността и безопасността на въпросните лекарствени продукти не може да се установи и поради това съотношението полза — риск не може да се счита за положително. Затова CHMP препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба на всички останали лекарствени продукти, засегнати от тази процедура по сезиране (приложение IБ), тъй като не е демонстрирана биоеквивалентност спрямо референтните лекарствени продукти в ЕС. Комитетът препоръчва тези разрешения за употреба (приложение IБ) да бъдат временно спрени, докато лекарственият продукт се смята за критичен от съответните национални компетентни органи. За разрешение(я) за употреба на лекарствен продукт, смятан за критичен, временното спиране може да бъде отложено в съответната(ите) държава членка (държави членки) на ЕС за период, който не трябва да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите — членки) на ЕС счита(т), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на съответното разрешение за употреба се прилага.

За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавите членки, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията притежателите на разрешения за употреба трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Разрешен за употреба лекарствен продукт, вписан в Приложение IБ, може да се счита за критичен от държавата — членка (държавите — членки) на ЕС въз основа на оценката на потенциалната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава членка (държави членки) и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува.

Що се отнася до всички останали заявления за разрешение за употреба (Приложение IБ), CHMP счита, че заявителите не са подали информация, която позволява да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за 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 чл. 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 проучванията за биоеквивалентност са проведени в Semler, гр. Бангалор, Индия;
- CHMP преразглежда наличните данни и информацията, предоставена от ПРУ/заявителите, както и информацията, предоставена от Semler Research Centre Private Ltd;
- 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 при:
 - Разрешени за употреба лекарствени продукти и заявления за разрешение за употреба, за които са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност, но същите са счетени от CHMP като недостатъчни да установят биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение IБ);
 - Разрешени за употреба лекарствени продукти и заявления за разрешение за употреба, за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност (Приложение IБ).
- CHMP заключи, че както за разрешенията за употреба, така и за заявленията за разрешение за употреба, посочени в Приложение IА, съществуват алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за ЕС.

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО CHMP заключи, че:

- а. Разрешенията за употреба за лекарствени 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 IБ), 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.

Някои от тези разрешени за употреба лекарствени продукти може да се считат за критични от отделните държави — членки на ЕС по отношение на оценката на потенциалната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава — членка (държави — членки) на ЕС и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува. Когато въз основа на тези критерии съответните национални компетентни органи на държавите — членки на ЕС считат, че даден лекарствен продукт е от решаващо значение, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба може да се отложи за периода, за който лекарственият продукт се счита за критичен. Този период на отлагане не трябва да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата членка (държавите членки) на ЕС счита(т), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба се прилага. За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавата членка (държавите членки) на ЕС, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията

притежателите на разрешения за употреба трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

- 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 IB), 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.
- c. Разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС е установена (Приложение IA), трябва да се запазят, тъй като съотношението полза — риск на тези разрешения за употреба се счита за благоприятно.
- d. За заявленията за разрешаване за употреба, изброени в Приложение IA, е установена биоеквивалентността спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС.