

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Nemški zvezni inštitut za zdravila in medicinske pripomočke (BfArM) in nizozemski zdravstveni inšpektorat pri ministrstvu za zdravje (IGZ) sta med 9. in 12. marcem 2015 opravila skupni inšpekcijski pregled dobre klinične prakse v družbi Alkem Laboratories Limited, Oddelek za bioekvivalenco, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, Indija (referenca inšpekcijskega pregleda: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Pregledana so bila tri preskušanja bioekvivalence, dve, opravljeni leta 2013, in eno, opravljeno leta 2014.

Izsledki navedenega inšpekcijskega pregleda vzbujajo dvome o zanesljivosti podatkov iz študij bioekvivalence, opravljenih leta 2013 in 2014 na pregledani lokaciji. Na tej lokaciji je pri dveh različnih preskušanjih, opravljenih leta 2013 in 2014, prišlo do namernega izkrivljanja podatkov. Sistem vodenja kakovosti, vzpostavljen na lokaciji v tem obdobju, tega ni ne preprečil ne zaznal. Na lokaciji se je izvajal en splošni sistem vodenja kakovosti, ki je vključeval enoto za zagotavljanje kakovosti, odgovorno za klinični in bioanalitski del preskušanja, ki je poročala izvršnemu direktorju obrata.

Ker je sistem vodenja kakovosti zajemal vse dele preskušanja, na lokaciji pa so odkrili in priznali odpoved sistema predvsem v povezavi s spremljanjem EKG, je inštitut BfArM ocenil, da je ta sistem nezadosten in torej ni mogoče izključiti hudih napak na drugih področjih preskušanja, tudi če niso bile odkrite.

Zato je inštitut BfArM ocenil, da to vpliva na zanesljivost podatkov, pridobljenih na tej lokaciji (kliničnih in bioanalitskih) v obdobju od začetka prve študije marca 2013 do dneva inšpekcijskega pregleda marca 2015. Domnevati je namreč treba, da sistem vodenja kakovosti na lokaciji v tem času ni mogel zaznati kritičnih pomanjkljivosti, saj so se korektivni in preventivni ukrepi izvedli šele po inšpekcijskem pregledu.

Glede na navedeno je inštitut BfArM ocenil, da je treba ukrepati na ravni EU. Inštitut BfArM je 8. marca 2016 sprožil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosil, naj oceni morebiten vpliv zgornjih izsledkov na razmerje med tveganji in koristmi vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in zdravil, odobrenih na podlagi ustreznih preskušanj, izvedenih na lokaciji, kjer je bil opravljen inšpekcijski pregled, med marcem 2013 in marcem 2015, in izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Kjer bioekvivalenca ni ugotovljena, varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila, odobrenega v EU, ni mogoče ekstrapolirati na generično zdravilo, saj se lahko biološka uporabnost učinkovine med zdraviloma razlikuje. V primeru, da je biološka uporabnost zdravila večja od biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki učinkovini izpostavljeni v večji meri od načrtovane, kar bi lahko povzročilo večjo pogostnost ali resnost neželenih učinkov. V primeru, da je biološka uporabnost zdravila manjša od biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki učinkovini izpostavljeni v manjši meri od načrtovane, kar bi lahko povzročilo manjšo učinkovitost, zapoznelo terapevtsko učinkovitost ali celo njeno odsotnost.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega razmerje med tveganji in koristmi zdravil, za katera bioekvivalenca ni ugotovljena, ne more veljati za pozitivno, saj ni mogoče izključiti možnosti pomislekov v zvezi z varnostjo/prenašanjem ali učinkovitostjo.

Več imetnikov dovoljenj za promet z zdravili je trdilo, da farmakovigilančni podatki, zbrani za njihova zdravila, niso pokazali nobenih težav, ki bi jih lahko pripisali odsotnosti bioekvivalence, kot so zmanjšana učinkovitost ali slabša varnost ali prenašanje. Vendar je odbor CHMP mnenja, da dejstvo,

da farmakovigilančni signali niso bili ugotovljeni, ne zagotavlja zadostne gotovosti, saj ni ugotovljeno, da so farmakovigilančne dejavnosti zasnovane na način, ki omogoča zaznavanje tovrstnih signalov.

Poudarjeno je bilo, da so bili vsi dogovorjeni korektivni in preventivni ukrepi po inšpekcijskem pregledu inštituta BfArM/inšpektorata IGZ bodisi izvedeni (za kritične napake) bodisi je bila zanje prevzeta obveznost izvedbe (za druge napake). S poznejšim inšpekcijskim pregledom, ki ga je opravila agencija MHRA (marca 2016), so prav tako našli eno kritično in dve večji napaki. Z inšpektorji so se že dogovorili o korektivnih in preventivnih ukrepih. Čeprav se je družba Alkem strinjala s korektivnimi in preventivni ukrepi in se po skupnem inšpekcijskem pregledu dobre klinične prakse marca 2015 zavezala k njihovi izvedbi, dejstvo, da so z drugim inšpekcijskim pregledom, ki ga je marca 2016 opravila agencija MHRA, v zadevnem obdobju ugotovili kritične/večje napake, nadalje dokazuje, da sistem vodenja kakovosti, vzpostavljen na lokaciji v obdobju, na katerega se nanaša postopek, ni bil optimalen. Ni se torej mogoče zanašati, da bi s podatki, pridobljenimi na lokaciji, ugotovili bioekvivalenco loško enakovrednost zdravil z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Cefuroksim

Za zdravila, ki vsebujejo cefuroksim, na katera se nanaša ta pregled (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka in Cefuroxime Ingen Pharma), je bila bioekvalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ugotovljena z drugo študijo bioekvivalence, opravljeno v drugi ustanovi (študija 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Po oceni alternativne študije je odbor CHMP menil, da podpira bioekvivalenco omenjenih zdravil z referenčnim zdravilom Zinnat.

Riluzol

Za zdravilo, ki vsebujejo riluzol, na katero se nanaša ta pregled (Riluzole Alkem), je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil nekaj primerjalnih podatkov o raztapljanju in na podlagi tega trdil, da je zaradi podobnosti profilov raztapljanja cefuroksima in riluzola v več medijih profilom raztapljanja referenčnih zdravil verjetnost, da sta zdravili biološko enakovredni, velika. Odbor CHMP je upošteval te podatke, vendar iz enostavne primerjave profilov raztapljanja ni mogoče sprejeti zaključka o bioekvivalenci.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi strokovno poročilo, ki je vsebovalo ponovno oceno prvotne bioekvivalenčne študije, ki jo je opravila družba Alkem, v kateri so zaključili, da pri podatkih o EKG ni bilo nobenih nepravilnosti. Glede na izsledke inšpekcijskega pregleda in zaključek, da je odpovedal celoten sistem vodenja kakovosti, vzpostavljen na lokaciji, tudi v primeru, da podatki o EKG pri tej študiji niso vključevali nepravilnosti, ni mogoče izključiti hudih napak v drugih delih preskušanja, zato se ni mogoče zanesti na nobene podatke, pridobljene na lokaciji v obdobju med marcem 2013 in marcem 2015.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke, s katerimi je dokazoval, da sta referenčni zdravili, odobreni v ZDA in Avstraliji, podobni zdravilu, odobrenemu v EU, in da so z študijami bioekvivalence, s katerimi so primerjali obravnavano generično zdravilo, ki vsebuje riluzol, z originalnima zdraviloma, odobrenima v ZDA in Avstraliji, dokazali bioekvivalenco, zato je torej zelo verjetno, da je zdravilo biološko enakovredno tudi referenčnemu zdravilu, odobrenemu v EU.

Argumenti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom so bili upoštevani, vključno z rezultati študij z originalnima zdraviloma, odobrenima v ZDA in Avstraliji, vendar se predloženi rezultati ne nanašajo na zahtevo po dokazu bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, kot zahteva člen 10 Direktive 2001/83/ES. Zato je odbor CHMP zaključil, da za zdravilo Riluzole Alkem bioekvalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni ugotovljena.

Ibuprofen

Predlagatelj za zdravilo, ki vsebuje ibuprofen, na katerega se nanaša ta pregled (Ibuprofen Orion) ni predložil drugih podatkov za ugotavljanje bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. Bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, torej ni ugotovljena.

Zaključki

Ker bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni bila dokazana, zahteve člena 10 Direktive 2001/83/ES niso v celoti izpolnjene, varnosti in učinkovitosti zadevnih zdravil pa ni mogoče ugotoviti, zato tudi razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ne more biti pozitivno.

Odbor CHMP zato priporoča začasni umik dovoljenja za promet z zdravilom Riluzole Alkem.

Kar zadeva vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Ibuprofen Orion, je odbor CHMP menil, da predlagatelj ni dokazal bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, zato trenutno vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ne izpolnjuje meril za pridobitev dovoljenja.

Za dokaz bioekvivalence zdravil Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka in Cefuroxime Ingen Pharma z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, so bili predloženi alternativni podatki. Po oceni alternativnih podatkov odbor CHMP priporoča ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila Cefuroxime Alkem in Cefuroxime Krka. Kar zadeva vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Cefuroxime Ingen Pharma, zaključuje, da je bila bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, z alternativnimi podatki dokazana.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za dovoljenja za promet z zdravilom in vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, za katera so bili klinični in/ali bioanalitski deli študij bioekvivalence opravljene v družbi Alkem Laboratories Limited v obdobju med marcem 2013 in marcem 2015;
- Odbor je pregledal vse razpoložljive podatke in informacije, ki so jih zagotovili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji, ter informacije, ki jih je predložila družba Alkem Laboratories;
- Odbor je zaključil, da podatki, ki podpirajo dovoljenje za promet z zdravilom/vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, niso ustrezni in da razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno za:
 - odobrena zdravila, za katera so bili predloženi alternativni podatki o bioekvivalenci ali utemeljitev, ki pa so bili za odbor CHMP nezadostni, da bi lahko ugotovili bioekvivalenco z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB);
 - vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere niso bili predloženi alternativni podatki o bioekvivalenci ali utemeljitev (Priloga IB);
- Odbor je zaključil, da so bili za dovoljenja za promet z zdravilom in vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom iz Priloge IA predloženi alternativni podatki za dokaz bioekvivalenci z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Odbor CHMP zato v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES zaključuje naslednje:

- a. Dovoljenja za promet z zdravili, za katera niso bili predloženi podatki o bioekvivalenci ali njena utemeljitev oziroma za katera je odbor CHMP menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za

ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB), naj se začasno umaknejo, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni in razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravili v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom, kot je ustrezno, je določen v Prilogi III.

- b. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili, za katere podatki o bioekvivalenci ali njena utemeljitev niso bili predloženi oziroma za katera je odbor CHMP menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB), ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni in razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravili v skladu s členom 26 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.
- c. Dovoljenja za promet z zdravili, za katera je bila ugotovljena bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IA), naj se ohranijo, saj je razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravilom ugodno.
- d. Bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, je bila ugotovljena za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, navedene v Prilogi IA.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom so navedeni v razdelku 4 tega poročila.