

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

V období od 29. září 2015 do 9. října 2015 provedl Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) Spojených států inspekci správné klinické praxe (SKP) v bioanalytickém zařízení Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15<sup>th</sup> Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Indie.

Inspekce zjistila případy významného pochybení, včetně záměny vzorků subjektů studie a manipulace s nimi. Zjištění učiněná v rámci této inspekce vyvolávají závažné pochybnosti o spolehlivosti údajů studií bioekvivalence (klinická a bioanalytická část) získaných na tomto pracovišti. Proto úřad FDA dospěl k závěru, že klinické a bioanalytické studie provedené společností Semler Research Private Limited v indickém Bangalore nelze kvůli obavám ohledně integrity údajů akceptovat<sup>1</sup>.

Světová zdravotnická organizace (WHO) provedla v období od 27. do 31. ledna 2015 inspekci také stejného bioanalytického zařízení a klinického zařízení Semler na adrese PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indie a v období od 2. do 5. prosince 2015 provedla další inspekci za účelem ověření dodržování SLP a SKP. Inspekce odhalily kritické a významné odchylky, které vedly k zveřejnění upozornění Světové zdravotnické organizace<sup>2</sup>. Světová zdravotnická organizace dospěla k závěru, že ze zjištění vyplývá existence obecné nebo systematické odchylky od všeobecně uznávaných norem kvality, kterou nelze připsat jedné nebo dvěma osobám pracujícím mimo systém řízení kvality. Z těchto důvodů předkvalifikační tým WHO (PQT) doporučil okamžitě zastavit předkládání veškeré dokumentace, která je zcela nebo zčásti založena na údajích od společnosti Semler, dokud problémové skutečnosti nebudou ověřeny a odpovídajícím způsobem vyřešeny.

Zjištění inspekci FDA a WHO vyvolala závažné obavy týkající se vhodnosti systému řízení kvality na těchto pracovištích, a tím i spolehlivosti údajů uvedených v žádostech o registraci, které byly předloženy v členských státech Evropské unie (EU).

Vzhledem k výše uvedeným zjištěním a nutnosti ochrany veřejného zdraví v EU dospělo Spojené království, Německo, Španělsko, Nizozemsko a Dánsko k závěru, že je v zájmu Unie, aby postoupila záležitost výboru CHMP s žádostí, aby posoudil dopad výše uvedených zjištění na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které byly členskými státy registrovány na základě příslušných studií provedených na těchto pracovištích, i léčiv, u nichž dosud nebylo rozhodnutí o registraci (MAA) vydáno.

Výbor CHMP byl především požádán o stanovisko podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda by mělo být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Zjištění inspekci FDA a WHO vyvolala závažné obavy týkající se vhodnosti systému řízení kvality používaného na pracovištích společnosti Semler JP Nagar a Sakar Nagar. Údaje ze všech studií bioekvivalence provedených v institutu Semler Research Private Limited v indickém Bangalore, které byly předloženy příslušným orgánům k prokázání bioekvivalence léčivých přípravků s jejich původním léčivým přípravkem, jsou považována za nespolehlivá. Proto u těchto léčivých přípravků není bioekvivalence stanovena.

Pro léčivý přípravek, pro který bylo uděleno rozhodnutí o registraci nebo žádost o registraci podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES ve znění pozdějších předpisů, je bioekvivalence zásadní pro rozhodnutí o podobné účinnosti a bezpečnosti s referenčním léčivým přípravkem.

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

<sup>2</sup> [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/NOC/2016/NOC\\_Semler12April2016.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf)

Pokud není stanovena bioekvivalence, nelze na generikum extrapolovat bezpečnost a účinnost referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU, protože biologická dostupnost léčivé látky se u těchto dvou léčivých přípravků může lišit. Pokud je biologická dostupnost generika vyšší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, může to vést k vyšší expozici pacientů léčivé látky, než jaká je zamýšlena, což potenciálně zvyšuje incidenci nebo závažnost nežádoucích účinků. Pokud je biologická dostupnost generika nižší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, může to vést k nižší expozici pacientů léčivé látky, než jaká je zamýšlena, což potenciálně snižuje účinnost a oddaluje léčebný účinek nebo dokonce zabraňuje jeho dosažení.

Bioekvivalence pro registrované léčivé přípravky nebo léčivé přípravky čekající na registraci na základě údajů získaných na pracovišti Semler proto není stanovena a poměr přínosů a rizik nelze považovat za příznivý vzhledem k tomu, že nelze vyloučit obavy ohledně bezpečnosti/snášenlivosti nebo účinnosti.

V rámci vlastního vyšetřování společnosti Semler a analýzy studií, kterých se týkala inspekce FDA, a rovněž ve vyšetřování podobných odchylek nebo schémat v jiných studiích nenašla společnost Semler žádný přesvědčivý důkaz o nevhodné manipulaci s údaji, záměně nebo ředění vzorků. Byla navržena nebo realizována řada nápravných a preventivních opatření (CAPA) s cílem reagovat na zjištění inspekcí FDA a WHO.

Nicméně žádná nápravná a preventivní opatření realizovaná v návaznosti na inspekce FDA a WHO nemohou zpětně napravit selhání systému kvality zjištěná během těchto dvou inspekcí. Proto musí být bioekvivalence léčivých přípravků dotčených tímto postupem stanovena pomocí alternativních údajů.

Pro přípravky, u nichž nejsou k dispozici alternativní údaje ke stanovení bioekvivalence k referenčnímu léčivému přípravku registrovanému v EU, uvedli držitelé rozhodnutí o registraci/žadatelé následující hlavní argumenty:

- Z opětných analýz a auditů údajů z některých studií nevyplývají žádné nesrovnalosti. Vzhledem k selhání systému řízení kvality zavedenému na pracovištích nelze považovat výsledky a kontroly integrity údajů týkajících se jednotlivých studií provedených držiteli rozhodnutí o registraci v rámci provedených studií bioekvivalence v Semler Research Center za přijatelné jako základ pro vydání rozhodnutí o registraci.
- V některých případech držitelé rozhodnutí o registraci zdůraznili, že pouze některé části této studie byly prováděny na pracovišti Semler a zbývající úkoly byly provedeny na jiném pracovišti. To však nic nemění na skutečnosti, že jakékoliv údaje získané na pracovišti Semler jsou považovány za nespolehlivé, a tudíž nemohou být použity k prokázání bioekvivalence.
- Farmakovigilanční údaje pro specifické přípravky zařazené do tohoto postupu neukazují na žádné problémy, které by bylo možné přičítat neexistenci bioekvivalence, jako je nižší účinnost nebo horší bezpečnost či snášenlivost. Farmakovigilanční činnosti však nemusí být schopné zachytit signály odkazující na účinnost nebo bezpečnost a snášenlivost, a proto výbor CHMP dospěl k názoru, že absence jakéhokoliv farmakovigilančního signálu není zárukou příznivého poměru přínosů a rizik, pokud není prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.
- V některých případech bylo poukázáno na to, že léčivé přípravky, které obsahují určité léčivé látky, mohou být vhodné pro udělení výjimky. Formální žádost o výjimku však nebyla předložena a držitelé rozhodnutí o registraci/žadatelé neposkytli podrobné informace nezbytné k posouzení vhodnosti udělení výjimky.
- U některých léčivých přípravků mohou být k dispozici výsledky údajů o bioekvivalenci s referenčními léčivými přípravky používanými mimo EU. Podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES tyto údaje nejsou přijatelné na podporu příznivého poměru přínosů a rizik pro

dotčené přípravky a nemohou nahradit požadavek na prokázání bioekvivalence mezi zkoumaným přípravkem a vhodným referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Byly předloženy alternativní údaje k prokázání bioekvivalence léčivých přípravků obsahujících abacavir/lamivudin a referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU. Výbor CHMP tyto alternativní údaje posoudil a doporučil rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících abacavir/lamivudin (příloha IA) zachovat, přičemž s ohledem na žádost o registraci léčivých přípravků obsahujících abacavir/lamivudin má za to, že pomocí alternativních údajů byla prokázána jejich bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Nebyla-li prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, nelze požadavky uvedené v článku 10 směrnice 2001/83/ES považovat za splněné a nelze stanovit účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků. Poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků tudíž nelze považovat za příznivý. Výbor CHMP proto doporučuje pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny ostatní léčivé přípravky dotčené tímto postupem přezkoumání (příloha IB) vzhledem k tomu, že nebyla prokázána jejich bioekvivalence s referenčními léčivými přípravky registrovanými v EU. Výbor proto doporučuje registraci dotčených léčivých přípravků (příloha IB) pozastavit, pokud nejsou příslušnými vnitrostátními orgány považovány za velmi důležité. Pozastavení registrace léčivých přípravků považovaných za velmi důležité může být v příslušném členském státě / příslušných členských státech odloženo nejdéle o 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není nadále velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace.

V případě léčivých přípravků, které členské státy EU považují za velmi důležité, musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Registrovaný léčivý přípravek uvedený v příloze IB může být členským státem / členskými státy EU považován za velmi důležitý, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

Co se týče všech ostatních žádostí o udělení rozhodnutí o registraci (příloha IB), výbor CHMP se domnívá, že žadatel nepředložil informace, které umožňují stanovit bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, a proto žádosti o registraci v současné době nespĺňují kritéria pro registraci.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP vzal na vědomí postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro registraci a žádosti o registraci léčivých přípravků, pro které byly klinické a/nebo bioanalytické části studií bioekvivalence prováděny ve společnosti Semler, Bangalore, Indie,
- výbor CHMP přezkoumal všechny dostupné údaje a informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci / žadateli i informace poskytnuté společností Semler Research Centre Private Ltd,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že údaje na podporu udělení rozhodnutí o registraci / žádosti o registraci jsou nesprávné a že poměr přínosů a rizik není považován za příznivý pro:
  - registrované léčivé přípravky a žádosti o registraci, pro které sice byly předloženy alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění, ale výbor CHMP je považuje z hlediska stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB) za nedostačující,

- registrované léčivé přípravky a žádosti o registraci, pro něž nebyly předloženy žádné alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění (příloha IB),
- výbor CHMP dospěl k závěru, že pro registrace a žádosti o registraci uvedené v příloze IA jsou k dispozici alternativní údaje pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES dospěl k tomuto závěru:

- a. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), by měla být pozastavena, protože údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.

Některé z těchto registrovaných léčivých přípravků mohou být v jednotlivých členských státech EU považovány za velmi důležité, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba. Pokud na základě těchto kritérií budou příslušné vnitrostátní orgány považovat léčivý přípravek za velmi důležitý, může být pozastavení registrace dotčeného přípravku odloženo o dobu, po kterou bude léčivý přípravek považován za velmi důležitý. Tato doba odkladu nesmí být delší než 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není nadále velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace. V případě léčivých přípravků považovaných členským státem / členskými státy EU za velmi důležité musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU;

- b. Žádosti o registraci, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), nesplňují kritéria pro registraci, protože údaje předložené na podporu registrací jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 26 směrnice 2001/83/ES příznivý.
- c. Registrace léčivých přípravků, pro něž byla stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IA), by měly být zachovány, protože poměr přínosů a rizik je u těchto registrací příznivý.
- d. Bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla prokázána u žádostí o registraci, které jsou uvedeny v příloze IA.