

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

U razdoblju od 29. rujna 2015. do 9. listopada 2015. Uprava za hranu i lijekove (FDA) SAD-a provela je inspekciju dobre kliničke prakse (GCP) u objektu za bioanalitička ispitivanja Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Indija.

Inspekcijom su utvrđeni primjeri znatnih lošeg postupanja, uključujući zamjenu uzoraka iz ispitivanja i manipulaciju njima. Nalazi prijavljeni tijekom te inspekcije bacaju ozbiljnu sumnju na pouzdanost podataka iz ispitivanja bioekvivalencije (kliničkih i bioanalitičkih) koji su prikupljeni na toj lokaciji. Stoga je zaključak FDA-a da klinička i bioanalitička ispitivanja koja je provela tvrtka Semler Research Private Limited iz Bangalorea u Indiji nisu prihvatljiva s obzirom na dvojbe koje se odnose na integritet podataka¹.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) također je u razdoblju od 27. do 31. siječnja 2015. provela inspekciju istog objekta za bioanalitička ispitivanja i objekta za klinička ispitivanja tvrtke Semler, na adresi PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indija, te je u razdoblju od 2. do 5. prosinca 2015. provela naknadnu inspekciju kako bi provjerila usklađenost s načelima dobre laboratorijske prakse (GLP) i dobre kliničke prakse (GCP). Provedenim inspekcijama utvrđena su kritična i značajna odstupanja, zbog kojih je objavljena obavijest o zabrinutosti WHO-a². Zaključak je WHO-a da nalazi upućuju na postojanje općih ili sustavnih odstupanja od općeprihvaćenih standarda kvalitete te da se ne mogu pripisati postupanju jedne osobe ili dviju osoba izvan sustava upravljanja kvalitetom. Uz to obrazloženje, ekipa WHO-a za predodabir (PQT) preporučila je trenutčan prekid podnošenja svih dosjea koji se u cijelosti ili djelomično temelje na podacima koje je prikupila tvrtka Semler sve dok se ne dobije potvrda da su utvrđeni problemi riješeni na odgovarajući način.

Nalazi inspekcija FDA-a i WHO-a izazivaju ozbiljnu zabrinutost u vezi s primjerenošću sustava upravljanja kvalitetom na tim lokacijama i, posljedično, u pogledu pouzdanosti podataka koji su dostavljeni u zahtjevima za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnesenima u državama članicama EU-a.

S obzirom na navedene nalaze i potrebu za zaštitom javnog zdravlja u EU-u, Ujedinjena Kraljevina, Njemačka, Španjolska, Nizozemska i Danska ocijenile su da je u interesu Unije da se predmet uputi CHMP-u te traže da se provede procjena učinka navedenih nalaza na omjer koristi i rizika lijekova koje su države članice odobrile na temelju relevantnih ispitivanja provedenih na tim lokacijama, kao i na zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji su u tijeku.

Od CHMP-a je posebice zatraženo da dostavi svoje mišljenje u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o tome treba li zadržati, izmijeniti, suspendirati ili ukinuti odobrenja za stavljanje lijeka u promet za te lijekove.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Nalazi inspekcija FDA-a i WHO-a izazivaju ozbiljnu zabrinutost u vezi s primjerenošću uspostavljenog sustava upravljanja kvalitetom na lokacijama Semler JP Nagar i Sakar Nagar. Podaci iz svih ispitivanja bioekvivalencije koja su provedena u tvrtki Semler Research Private Limited u Bangaloreu u Indiji i podneseni nadležnim tijelima kako bi se dokazala bioekvivalencija lijekova s izvornim lijekovima smatraju se nepouzdanima. Stoga bioekvivalencija tih lijekova nije utvrđena.

U skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ, kako je izmijenjena, za lijekove za koje je izdano odobrenje za stavljanje u promet i za zahtjeve za stavljanje lijeka u promet, bioekvivalencija je ključna za donošenje zaključka da su djelotvornost i sigurnost slične onima referentnog lijeka.

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

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

Ako bioekvivalencija nije utvrđena, podaci o sigurnosti i djelotvornosti ne mogu se ekstrapolirati iz referentnog lijeka odobrenog u EU-u na generički lijek jer se bioraspoloživost djelatne tvari tih dvaju lijekova može razlikovati. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka veća od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može dovesti do većeg od namjeravanog izlaganja bolesnika djelatnoj tvari, što može dovesti do veće incidencije ili ozbiljnosti nuspojava. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka niža od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može dovesti do manjeg od namjeravanog izlaganja djelatnoj tvari, što može dovesti do smanjene djelotvornosti te kašnjenja ili čak izostanka terapijske učinkovitosti.

Stoga za lijekove za koje je izdano odobrenje i za lijekove za koje je zatraženo odobrenje za stavljanje u promet na temelju podataka prikupljenih u tvrtki Semler nije utvrđena bioekvivalencija te se omjer rizika i koristi ne može smatrati pozitivnim jer se ne može isključiti mogućnost problema u pogledu sigurne primjene/podnošljivosti ili djelotvornosti.

Vlastitom istragom i analizom ispitivanja obuhvaćenih inspekcijom FDA-a, te vlastitom istragom sličnih anomalija ili obrazaca u drugim ispitivanjima, u tvrtki Semler nisu utvrdili postojanje uvjerljivih dokaza o neprimjerenoj manipulaciji podacima, njihovoj zamjeni ili razrjeđivanju. Predloženo je ili već provedeno više korektivnih i preventivnih mjera (CAPA) za rješavanje pitanja povezanih s nalazima inspekcija FDA-a i WHO-a.

Međutim, nijedna od korektivnih i preventivnih mjera koje su provedene nakon inspekcija FDA-a i WHO-a ne može retrospektivno ispraviti nedostatke sustava upravljanja kvalitetom koji su primijećeni tijekom tih inspekcija. Stoga bioekvivalenciju lijekova koji su obuhvaćeni ovim postupkom treba utvrditi primjenom alternativnih podataka.

Za lijekove za koje nisu dostupni alternativni podaci kojima bi se utvrdila bioekvivalencija s referentnim lijekovima odobrenima u EU-u Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet/podnositelji zahtjeva iznijeli su sljedeće osnovne argumente:

- Ponovne analize i provjere podataka iz određenih ispitivanja nisu upućivale na nepravilnosti. S obzirom na nedostatke uspostavljenog sustava upravljanja kvalitetom na navedenim lokacijama, rezultati i kontrole integriteta podataka iz pojedinih ispitivanja koje su proveli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne čine ispitivanja bioekvivalencije provedena u tvrtki Semler Research Center prihvatljivom osnovom za davanje odobrenja za stavljanje u promet.
- Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet istaknuli su u nekim slučajevima da su samo određeni dijelovi ispitivanja provedeni u tvrtki Semler, dok su ostali dijelovi provedeni na drugoj lokaciji. To ne mijenja činjenicu da se svi podaci prikupljeni u tvrtki Semler smatraju nepouzdanima te stoga ne mogu poslužiti u dokazivanju bioekvivalencije.
- Podaci o farmakovigilanciji određenih lijekova obuhvaćenih ovim postupkom nisu upućivali na probleme koji bi se mogli pripisati nepostojanju bioekvivalencije, poput smanjene djelotvornosti ili pogoršanja sigurnosti primjene i podnošljivosti. Međutim, moguće je da farmakovigilancijskim aktivnostima nije moguće otkriti signal u pogledu djelotvornosti ili sigurnosti primjene i podnošljivosti. Stoga je mišljenje CHMP-a da nepostojanje bilo kakvih signala farmakovigilancije ne pruža dostatno jamstvo da bi se donio zaključak o pozitivnom omjeru koristi i rizika u nedostatku dokaza bioekvivalencije s referentnim lijekom odobrenim u EU-u.
- U nekim je slučajevima istaknuto da bi se na lijekove s određenim djelatnim tvarima moglo primijeniti izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije. Međutim, nije podnesen službeni zahtjev, a nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet/podnositelji zahtjeva nisu dostavili detaljne informacije potrebne za procjenu prikladnosti izuzeća od ispitivanja bioekvivalencije.

- Za neke lijekovi možda su dostupni rezultati podataka o bioekvivalenciji primjenom lijekova koji nisu referentni lijekovi odobreni u EU-u. Sukladno članku 10. stavku 1. Direktive 2001/83/EZ, takvi podaci nisu prihvatljiva osnova za pozitivan omjer koristi i rizika za te lijekove i ne mogu nadomjestiti obvezu dokazivanja bioekvivalencije između ispitivanog lijeka i odgovarajućeg referentnog lijeka koji je odobren u EU-u.

Dostavljeni su alternativni podaci kako bi se dokazala bioekvivalencija lijekova koji sadrže abakavir/lamivudin u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Nakon procjene alternativnih podataka CHMP preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže abakavir/lamivudin (Prilog I.A), uz zaključak da je u pogledu zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže abakavir/lamivudin utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u na osnovi alternativnih podataka.

Budući da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana, zahtjevi iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ ne mogu se smatrati ispunjenima te se djelotvornost i sigurnost navedenih lijekova ne može utvrditi i stoga se omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim. CHMP stoga preporučuje suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve preostale lijekove koji su obuhvaćeni ovim postupkom upućivanja (Prilog I.B) s obzirom na to da nije utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentne lijekove odobrene u EU-u. Odbor preporučuje da se ta odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Prilog I.B) suspendiraju ako relevantna nacionalna nadležna tijela taj lijek ne smatraju izrazito važnim. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji se smatra izrazito važnim suspenzija se može odgoditi u relevantnoj državi članici (ili više njih) za razdoblje od najviše 24 mjeseca od dana donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica EU-a (ili više njih) zaključi da lijek više nije izrazito važan, primjenjuje se suspenzija dotičnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U slučaju lijekova koje države članice EU-a smatraju izrazito važnima nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će ispitivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u unutar 12 mjeseci nakon odluke Komisije.

Država članica EU-a (ili više njih) može ocijeniti da je lijek naveden u Prilogu I.B izrazito važan na temelju evaluacije potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost odgovarajućih alternativnih lijekova u dotičnoj državi članici EU-a (ili više njih) i, prema potrebi, prirodu bolesti koja će se liječiti.

U pogledu preostalih zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet (Prilog I.B) CHMP smatra da podnositelji zahtjeva nisu dostavili informacije koje bi omogućile utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u i stoga zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet trenutno ne ispunjavaju kriterije za davanje odobrenja.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak proveden sukladno s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove za koje su klinički i/ili bioanalitički dijelovi ispitivanja provedeni u tvrtki Semler u Bangaloreu u Indiji;
- CHMP je pregledao sve dostupne podatke i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet/podnositelji zahtjeva, kao i informacije koje je dostavila tvrtka Semler Research Centre Private Ltd;

- CHMP je zaključio da su određeni podaci kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje lijeka u promet/zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni i da se omjer koristi i rizika ne smatra povoljnim za:
 - odobrene lijekove i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje su dostavljeni alternativni podaci o bioekvivalenciji ili obrazloženja, ali koje je CHMP smatrao nedostatnima da bi se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B);
 - odobrene lijekove i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni alternativni podaci o bioekvivalenciji ili obrazloženja (Prilog I.B).
- CHMP je zaključio da su za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz Priloga I.A postojali alternativni podaci na osnovi kojih se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Stoga je CHMP u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ zaključio sljedeće:

- a. Potrebno je suspendirati odobrenja za stavljanje u promet lijekova za koje nisu dostavljeni podaci ili obrazloženja o bioekvivalenciji ili za koje podaci i obrazloženja o bioekvivalenciji prema mišljenju CHMP-a nisu dostatni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B) s obzirom na to da su određeni podaci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da se omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smatra povoljnim u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Uvjet za ukidanje suspenzije odobrenja za stavljanje lijeka u promet naveden je u Prilogu III.

Pojedinačne države članice mogu neke od navedenih lijekova smatrati izrazito važnima na temelju evaluacije potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost primjerenih alternativnih lijekova u dotičnoj državi članici (ili više njih) i, prema potrebi, prirodu bolesti koja će se liječiti. Ako na temelju tih kriterija relevantna nacionalna nadležna tijela država članica EU-a smatraju da je lijek izrazito važan, suspenzija dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se odgoditi u razdoblju tijekom kojega se lijek smatra izrazito važnim. Ovo razdoblje odgode ne smije biti dulje od 24 mjeseca od donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica EU-a (ili više njih) ocijeni da lijek više nije izrazito važan, primijenit će se suspenzija dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za lijekove koje država članica EU-a (ili više njih) smatra izrazito važnima, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije.

- b. Zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni podaci ili obrazloženja o bioekvivalenciji ili za koje podaci ili obrazloženja o bioekvivalenciji prema mišljenju CHMP-a nisu dostatni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B) ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja s obzirom na to da su određeni podaci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da se omjer koristi i rizika ovih odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smatra povoljnim u skladu s člankom 26. Direktive 2001/83/EZ.
- c. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja je bioekvivalencija utvrđena u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.A) treba zadržati jer se smatra da je omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet povoljan.
- d. Za zahtjeve za odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedene u Prilogu I.A utvrđena je bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.