

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

2015. szeptember 29. és 2015. október 9. között az amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrző hatóság (Food and Drug Administration, FDA) a helyes klinikai gyakorlat szempontjából ellenőrzést végzett a Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15<sup>th</sup> Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 India bioanalitikai létesítményben.

Az ellenőrzés a köteleességszegés jelentős eseteit fedte fel, beleértve a vizsgálati alanyok mintáinak helyettesítését és manipulációját. Az ellenőrzés során jelentett eredmények súlyos aggályokat vetnek fel a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok (klinikai és bioanalitikai rész) helyszínen generált adatainak megbízhatóságát illetően. Ezért az FDA arra a következtetésre jutott, hogy a Bangaloréban, Indiában található Semler Research Private Limited által végzett klinikai és bioanalitikai vizsgálatokat az adatok integritását érintő aggályok következtében nem lehet elfogadni<sup>1</sup>.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2015. január 27-31. között szintén ellenőrizte ugyanazt a bioanalitikai létesítményt, valamint a PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, India címen található Semler klinikai létesítményt, és ismételt ellenőrzést végzett 2015. december 2-5. között a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlatnak történő megfelelés ellenőrzése érdekében. Az ellenőrzések kritikus és súlyos eltéréseket találtak, amelyek a WHO aggályokról szóló értesítésének publikálásához vezetett<sup>2</sup>. A WHO arra a következtetésre jutott, hogy az eredmények az általánosan elfogadott standardoktól történő általános vagy szisztematikus eltérés jelenlétére utalnak, és nem tulajdoníthatók egy vagy két, a minőségkezelő rendszeren kívül dolgozó személynek. Ezen okok miatt a WHO előkvalifikációs csoport minden olyan dosszié benyújtásának azonnal leállítását javasolta, amely egészben vagy részben a Semlertől származó hozzájárulásra támaszkodik, amíg nem igazolták, hogy a háttérben lévő problémákat megfelelően megoldották.

Az FDA és WHO ellenőrzések eredményei súlyos aggályokat vetnek fel a fenti helyszíneken lévő minőségkezelő rendszer alkalmasságát illetően, valamint ennek következtében az Európai Unió tagállamaiban benyújtott forgalomba hozatali engedély iránti kérelmekben benyújtott adatok megbízhatóságával kapcsolatosan.

A fent leírt eredmények, valamint az Európai Unióban a közegészség védelmének szükségessége tükrében az Egyesült Királyság, Németország, Spanyolország, Hollandia és Dánia úgy vélte, hogy az Unió érdekében áll, hogy az ügyet a CHMP elé terjesszék, és felkérjék azt, hogy vizsgálja meg a fent említett eredmények lehetséges hatását azon gyógyszerek előny-kockázat profiljára, amelyeket az ezeken a helyszíneken végzett, releváns vizsgálatok alapján a tagállamok engedélyeztek, továbbá a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek előny-kockázat profiljára.

Különösen arra kérték fel a CHMP-t, hogy fogalmazza meg véleményét a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint, hogy ezen készítmények forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

### A tudományos értékelés átfogó összegzése

Az FDA és WHO ellenőrzések eredményei súlyos aggályokat vetnek fel a Semler JP Nagar és Sakar Nagar helyszínein érvényben lévő minőségkezelő rendszerek alkalmasságát illetően. A Semler Research Private Limited-nél Bangaloréban, Indiában elvégzett, valamennyi biológiai egyenértékűségi vizsgálatból származó, és a gyógyszereknek az originális készítménnyel való biológiai egyenértékűségének igazolása céljából az illetékes hatóságokhoz benyújtott adatokat nem tekintik megbízhatónak. Ezért ezen készítmények vonatkozásában a biológiai egyenértékűség nem igazolt.

<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)

Egy, a módosított 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerinti forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vagy forgalomba hozatali engedély iránti kérelem alatt álló gyógyszer vonatkozásában a biológiai egyenértékűség döntő fontosságú ahhoz a következtetéshez, hogy a hatásosság és a biztonságosság hasonló a referenciakészítményéhez.

Amikor a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a biztonságosságot és a hatékonyságot nem lehet extrapolálni az uniós referenciakészítményről a generikus készítményre, mivel a két készítmény hatóanyagának biológiai hasznosulása különbözhet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása magasabb, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál nagyobb expozícióját eredményezi a hatóanyaggal, ami potenciálisan a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságának vagy súlyosságának növekedéséhez vezethet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása alacsonyabb, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál alacsonyabb expozícióját eredményezi a hatóanyaggal, ami potenciálisan a hatékonyság csökkenéséhez, a terápiás hatás késedelméhez vagy akár hiányához vezethet.

Ezért a Semler által generált adatok alapján engedélyezett, illetve forgalomba hozatali engedélyért folyamodó készítmények vonatkozásában a biológiai egyenértékűség nem igazolt, és az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak, mivel a biztonságossági/tolerabilitási vagy hatásossági problémák lehetősége nem zárható ki.

Az FDA ellenőrzés által érintett vizsgálatok saját kivizsgálása és elemzése, valamint az egyéb vizsgálatokban a hasonló anomáliák vagy mintázatok irányában folytatott kivizsgálás során a Semler nem talált egyértelmű bizonyítékokat a helytelen adatmanipulációra, -helyettesítésre vagy -hígításra. Számos korrekció és megelőző akciót javasoltak vagy már be is vezettek az FDA és WHO ellenőrzések által talált problémák kezelése céljából.

Ennek ellenére az FDA és WHO ellenőrzések után bevezetett korrekciós és megelőző akciók nem képesek visszamenőlegesen kijavítani a minőségkezelő rendszer hibáit, amelyeket a két ellenőrzés során megfigyeltek. Ezért a jelen eljárás által érintett készítmények biológiai egyenértékűségét alternatív adatok felhasználásával kell megállapítani.

Azon készítmények esetében, amelyeknél nem állnak rendelkezésre alternatív adatok az uniós referenciakészítménnyel való biológiai egyenértékűség igazolására, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai/kérelmezők által előterjesztett fő érvek a következők voltak:

- A specifikus vizsgálatok újraelemzése és felülvizsgálata nem mutatott szabálytalanságokat. A helyszínen érvényben lévő minőségkezelő rendszer hibáinak fényében a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által az egyes vizsgálatok adatintegritásának eredményei és ellenőrzése nem teszi a Semler Research Centernél végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatokat elfogadhatóvá a forgalomba hozatali engedély alapjául.
- Egyes esetekben a forgalomba hozatali engedély jogosultjai rámutattak arra, hogy a vizsgálatnak csupán egy részét végezték a Semlernél, a fennmaradó feladatokat egy másik helyszínen végezték. Ez nem változtatja meg azt a tényt, hogy a Semlernél generált adatok nem megbízhatóak, és ezért nem használhatók fel a biológiai egyenértékűség igazolására.
- A jelen eljárásban foglalt egyes készítményekre vonatkozó farmakovigilanciái adatok nem mutattak olyan problémát, amely a biológiai egyenértékűség hiányának tulajdonítható, például csökkent hatékonyságot és a rosszabb biztonságosságot és tolerálhatóságot. Ugyanakkor a farmakovigilanciái tevékenységekből hiányozhat a hatásossággal, illetve a biztonságossággal és tolerálhatósággal kapcsolatos szignál felismerési képessége, ezért a CHMP azon a véleményen van, hogy a farmakovigilanciái szignál hiánya nem jelent elégséges biztosítékot ahhoz, hogy pozitív előny-kockázat profilra következtesse az uniós referenciakészítménnyel való biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában.

- Egyes esetekben kihangsúlyozták, hogy bizonyos hatóanyagokat tartalmazó készítmények alkalmasak lehetnek a biológiai vizsgálatok elvégzése alóli mentességre. Ugyanakkor nem nyújtottak be hivatalos kérelmet, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai/kérelmezők nem bocsátották rendelkezésre a biológiai vizsgálatok elvégzése alóli mentesség megfelelőségének értékeléséhez szükséges, részletes információkat.
- Egyes készítmények vonatkozásában nem uniós referenciakészítményt használó biológiai egyenértékűségi adatokból származó eredmények állhatnak rendelkezésre. A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése alapján ezek az adatok nem fogadhatók el az érintett készítmény pozitív előny-kockázat profiljának alátámasztására, és nem helyettesíthetik a biológiai egyenértékűség igazolásának követelményét a tesztelt készítmény és egy megfelelő uniós referenciakészítmény között.

Alternatív adatokat nyújtottak be az abakavir/lamivudin tartalmú gyógyszereknek az uniós referenciagyógyszerrel való biológiai egyenértékűségének igazolására. Az alternatív adatok értékelését követően a CHMP az abakavir/lamivudin tartalmú gyógyszerek (I.A melléklet) forgalomba hozatali engedélyének fenntartását javasolja, és arra a következtetésre jutott, hogy az abakavir/lamivudin tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedély iránti kérelmét illetően az alternatív adatok felhasználásával igazolták az uniós referenciagyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget.

Az uniós referenciagyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének előírásai nem tekinthetők teljesítettnek, az érintett gyógyszerek hatékonyságát és biztonságosságát nem lehet meghatározni, így az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak. Ezért a CHMP a forgalomba hozatali engedély felfüggesztését javasolja az összes fennmaradó, a jelen betérjesztési eljárásban érintett gyógyszer (I.B melléklet) vonatkozásában, mivel az uniós referenciagyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget nem igazolták. A bizottság azt javasolja, hogy ezeket a forgalomba hozatali engedélyeket (I.B melléklet) függeszék fel, kivéve, ha a készítményt a releváns nemzeti illetékes hatóságok kritikus fontosságúnak tartják. Kritikus fontosságúnak tekintett készítmény forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) illetően a felfüggesztés a releváns tagállam(ok)ban a bizottság döntésétől számított huszonnégy hónapot meg nem haladó ideig halasztható. Amennyiben ez alatt az időszak alatt a tagállam(ok) már nem tartja (tartják) az adott készítményt kritikus fontosságúnak, az érintett forgalomba hozatali engedélyt fel kell függeszteni.

Ezeket a tagállamok által kritikus fontosságúnak tekintett készítményeket illetően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk egy, az uniós referenciakészítménnyel szemben végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatot a bizottság döntésétől számított tizenkét hónapon belül.

Az I.B mellékletben felsorolt valamely készítményt a tagállam(ok) a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthetnek, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét.

Az összes többi forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet (I.B melléklet) illetően a CHMP úgy véli, hogy a kérelmező nem nyújtott be olyan információkat, amelyek lehetővé teszik az uniós referenciagyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapítását, és ezért jelenleg a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek.

### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást azon gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyei és forgalomba hozatali engedély iránti kérelmei vonatkozásában, amelyek

esetében a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok klinikai és/vagy bioanalitikai részeit a Semlernél Bangalorében, Indiában végezték.

- A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai/kérelmezők által benyújtott adatot és információkat, valamint a Semler Research Centre Private Ltd által biztosított információkat.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket/forgalomba hozatali engedély iránti kérelmeket támogató jellemzők hibásak, és hogy az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak az alábbiak esetében:
  - engedélyezett gyógyszerek és a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek, amelyek vonatkozásában alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nyújtottak be, de azokat a CHMP elégtelennek ítélte meg ahhoz, hogy igazolják az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget (I.B melléklet);
  - engedélyezett gyógyszerek és a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek, amelyek vonatkozásában nem nyújtottak be alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást (I.B melléklet).
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az I.A mellékletben felsorolt forgalomba hozatali engedélyek és forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek vonatkozásában rendelkezésre álltak alternatív adatok az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűség igazolásához.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a CHMP az alábbi következtetésekre jutott:

- a. Függeszték fel a forgalomba hozatali engedélyeket azokra a gyógyszerekre, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referencia-gyógyszerrel szemben (I.B melléklet), mivel a forgalomba hozatali engedélyeket támogató jellemzők hibásak, és ezen forgalomba hozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztése megszüntetésének feltételét a III. melléklet tartalmazza.

Ezen engedélyezett gyógyszerek közül néhányat az egyes tagállamok a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthetnek, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét. Amikor ezen kritériumok alapján a tagállamok releváns nemzeti illetékes hatóságai arra a véleményre jutnak, hogy egy készítmény kritikus fontosságú, az érintett forgalomba hozatali engedély(ek) felfüggesztése elhalasztható arra az időszakra, amelyre vonatkozóan a készítményt kritikus fontosságúnak tartják. A halasztás időtartama nem haladhatja meg a bizottság döntésétől számított huszonnégy hónapot. Amennyiben ez alatt az időszak alatt a tagállam(ok) már nem tartja (tartják) az adott készítményt kritikus fontosságúnak, az érintett forgalomba hozatali engedély(ek)e)t fel kell függesztetni. Ezeket a tagállam(ok) által kritikus fontosságúnak tekintett készítményeket illetően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk egy, az uniós referenciakészítménnyel szemben végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatot a bizottság döntésétől számított tizenkét hónapon belül.

- b. A forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek azon gyógyszerek esetében, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy

indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referencia-gyógyszerrel szemben (I.B melléklet), mivel a forgalomba hozatali engedélyeket támogató jellemzők hibásak, és ezen forgalomba hozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező.

- c. Tartsák fenn azoknak a gyógyszereknek a forgalomba hozatali engedélyeit, amelyekre vonatkozóan megállapították az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűséget (I.A melléklet), mivel ezeknek a forgalomba hozatali engedélyeknek az előny-kockázat profilja kedvező.
- d. Az I.A mellékletben felsorolt forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek esetében megállapították az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget.