

II priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2015 m. rugsėjo 29 d.–spalio 9 d. Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija (FDA) atliko atitikties geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimams patikrinimą bioanalizės tyrimų centre „Semler Research Centre Private Ltd“ (75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078, Indija).

Patikrinimo metu nustatyta svarbių netinkamo elgesio, įskaitant tyrimuose dalyvavusių tiriamųjų mėginių sukeitimą ir manipuliavimą jais, atvejų. Šio patikrinimo metu nustatyti faktai kelia rimtų abejonių dėl šiame tyrimo centre surinktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų (klinikinių bandymų ir bioanalizės) duomenų patikimumo. Todėl FDA padarė išvadą, kad iškilus abejonėms dėl duomenų patikimumo, „Semler Research Private Limited“ (Bengalūras, Indija) atlikti klinikiniai ir bioanalitiniai tyrimai yra nepriimtini¹.

2015 m. sausio 27–31 d. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) taip pat patikrino tą patį bioanalizės centrą ir „Semler“ klinikinių bandymų centrą, įsikūrusius adresu PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indija, o 2015 m. gruodžio 2–5 d. atliko kontrolinį patikrinimą, kad galėtų įvertinti atitiktį geros laboratorinės praktikos (GLP) ir geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimams. Atlikus patikrinimus, nustatyta esminių ir svarbių pažeidimų, dėl kurių buvo paskelbtas PSO įspėjimas dėl nerimą keliančių klausimų². PSO priėjo prie išvados, kad nustatyti faktai rodo bendrą arba sistemingą nukrypimą nuo bendrai priimtų kokybės standartų ir kad jų negalima susieti su vienu ar dviem asmenimis, kurie dirba nesilaikydami kokybės valdymo sistemos reikalavimų. Dėl šių priežasčių PSO kvalifikacinės atrankos grupė (PQT) rekomendavo nedelsiant nutraukti visų dokumentacijų, kurios parengtos remiantis arba iš dalies remiantis „Semler“ atliktais tyrimais, priėmimą, kol nebus patvirtinta, kad esminiai probleminiai klausimai buvo tinkamai išspręsti.

FDA ir PSO patikrinimų metu nustatyti faktai kelia rimtų abejonių dėl šiuose tyrimo centruose įdiegtos kokybės valdymo sistemos tinkamumo ir kartu dėl Europos Sąjungos (ES) valstybėse narėse pateiktose paraiškose gauti registracijos pažymėjimą nurodytų duomenų patikimumo.

Atsižvelgdamos į pirmiau minėtus patikrinimų metu nustatytus faktus ir būtinybę apsaugoti visuomenės sveikatą ES, Jungtinė Karalystė, Vokietija, Ispanija, Nyderlandai ir Danija laikėsi nuomonės, jog Sąjungai svarbu, kad šis klausimas būtų perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) ir jo būtų paprašyta įvertinti pirmiau minėtų faktų poveikį vaistinių preparatų, kurie valstybėse narėse buvo įregistruoti remiantis tuose tyrimo centruose atliktais atitinkamais tyrimais, taip pat nagrinėjamų paraiškų suteikti registracijos pažymėjimą naudoti ir rizikos santykiui.

Visų pirma CHMP buvo paprašyta, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

FDA ir PSO patikrinimų metu nustatyti faktai kelia rimtų abejonių dėl „Semler JP Nagar“ ir „Sakar Nagar“ tyrimo centruose įdiegtos kokybės valdymo sistemos tinkamumo. Visų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų, kurie buvo atlikti „Semler Research Private Limited“ (Bengalūre, Indija) ir pateikti kompetentingoms institucijoms siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą originaliam vaistui, duomenys laikomi nepatikimais. Todėl šių preparatų biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas.

Vertinant vaistinį preparatą, kurio registracijos pažymėjimas suteiktas vadovaujantis iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi arba paraiška suteikti registracijos pažymėjimą pateikta

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

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

pagal šios direktyvos 10 straipsnio 1 dalį, biologinis ekvivalentiškumas yra itin svarbus, kad būtų galima padaryti išvadą, kad jo veiksmingumas ir saugumas yra panašus į referencinio preparato.

Jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenų negalima ekstrapoliuoti generiniam vaistiniam preparatui, nes veikliosios medžiagos biologinis įsisavinamumas iš šių dviejų vaistinių preparatų gali būti nevienodas. Jeigu generinio preparato biologinis įsisavinamumas yra didesnis nei referencinio vaistinio preparato, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme gali būti didesnė nei numatyta, todėl gali padaugėti šalutinių reiškinių atvejų arba jie gali būti sunkesni. Jeigu generinio preparato biologinis įsisavinamumas yra mažesnis nei referencinio vaistinio preparato, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme gali būti mažesnė nei numatyta, todėl gydymas gali būti ne toks veiksmingas, vaisto terapinis veiksmingumas gali pasireikšti vėliau arba vaistas gali visai neturėti tokio poveikio.

Todėl preparatų, kurių registracijos pažymėjimas suteiktas arba paraiška gauti registracijos pažymėjimą pateikta remiantis „Semler“ surinktais duomenimis, biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas ir jų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu, nes negalima atmesti saugumo (toleravimo) ar veiksmingumo problemų galimybes.

Tirdama ir analizuodama su FDA patikrinimu susijusius tyrimus, taip pat tirdama panašius nukrypimus nuo normos arba tyrimo eigos ypatumus atliekant kitus tyrimus, bendrovė „Semler“ nenustatė jokių įtinkamų duomenų, kurie patvirtintų netinkamo manipuliavimo duomenimis, jų sukeitimo arba generalizavimo faktą. Pasiūlyta arba jau įgyvendinta keletas taisomųjų ir prevencinių veiksmų (TPV), kuriais siekiama pašalinti FDA ir PSO patikrinimų metu nustatytus pažeidimus.

Vis dėlto po FDA ir PSO patikrinimų įgyvendintais TPV negalima retrospektyviai ištaisyti kokybės sistemos klaidų, kurios buvo nustatytos per ankstesnius du patikrinimus. Todėl su šia procedūra susijusių preparatų biologinis ekvivalentiškumas turi būti įrodytais kitais duomenimis.

Dėl preparatų, kurių biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam preparatui patvirtinančių kitų duomenų nėra, registruotojai (pareiškėjai) pateikė tokius pagrindinius argumentus:

- atlikus konkrečių tyrimų duomenų pakartotinę analizę ir auditus, jokių pažeidimų nenustatyta. Atsižvelgiant į tyrimo centruose įdiegtos kokybės valdymo sistemos klaidas, registruotojų atliktų pavienių tyrimų rezultatų ir jų duomenų patikimumo kontrolės priemonių negalima vertinti kaip priemonių, dėl kurių „Semler Research Center“ atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimus būtų galima laikyti priimtina pagrindu registracijos pažymėjimui suteikti;
- kai kuriais atvejais registruotojai atkreipė dėmesį į tai, kad tik tam tikros tyrimo dalys buvo atliktos „Semler“, o kiti darbai buvo atlikti kitame tyrimo centre. Tai nekeičia fakto, kad „Semler“ surinkti duomenys laikomi nepriimtinais, todėl remiantis jais biologinio ekvivalentiškumo negalima įrodyti;
- farmakologinio budrumo duomenys apie į šią procedūrą įtrauktus konkrečius preparatus neparodė jokių problemų, kurias būtų galima susieti su neesamu biologiniu ekvivalentiškumu, pvz., mažesnio veiksmingumo ar saugumo ir blogesnio toleravimo. Tačiau farmakologinio budrumo veikla gali būti nepakankamai veiksminga siekiant nustatyti su veiksmingumu arba saugumu ir toleravimu susijusį signalą, todėl CHMP laikosi nuomonės, jog, nesant farmakologinio budrumo signalo, nėra pakankamos garantijos, kad, neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES referenciniam vaistiniam preparatui, vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis būtų teigiamas;
- kai kuriais atvejais buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad preparatus, kurių sudėtyje yra tam tikrų veikliųjų medžiagų, būtų galima atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimus. Tačiau registruotojai (pareiškėjai) nepateikė nei oficialaus prašymo, nei išsamios

informacijos, kuri yra būtina siekiant įvertinti, ar galima atleisti nuo įpareigojimo pateikti vaistinio preparato biologinio ekvivalentiškumo tyrimus;

- kai kurių preparatų atveju gali būti pateikti biologinio ekvivalentiškumo ne ES įregistruotiems referenciniams preparatams tyrimo rezultatai. Pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį šie duomenys yra nepriimtini siekiant pagrįsti teigiamą atitinkamų preparatų naudos ir rizikos santykį ir jų negalima pateikti užuot įvykdžius reikalavimą įrodyti bandomojo preparato biologinį ekvivalentiškumą tinkamam ES įregistruotam referenciniam preparatui.

Siekiant įrodyti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro / lamivudino, biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, buvo pateikti kiti duomenys. Įvertinęs kitus duomenis, CHMP rekomenduoja palikti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro / lamivudino (IA priedas), registracijos pažymėjimus galioti, o dėl paraiškų gauti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra abakaviro / lamivudino, registracijos pažymėjimą daro išvadą, kad pateikti kiti duomenys patvirtina jų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje nustatytų reikalavimų negalima laikyti įvykdytais ir atitinkamų vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo negalima nustatyti, todėl jų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu. Todėl CHMP rekomenduoja sustabdyti visų kitų su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistinių preparatų (IB priedas) registracijos pažymėjimų galiojimą, kadangi biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotiems referenciniams vaistiniams preparatams neįrodytas. Komitetas rekomenduoja sustabdyti šių registracijos pažymėjimų (IB priedas) galiojimą, nebent atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos šį vaistinį preparatą laiko ypatingos svarbos vaistu. Atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ypač svarbiais laikomų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti, bet ne daugiau kaip 24 mėnesiams po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistas nebėra itin svarbus, atitinkamo registracijos pažymėjimo galiojimas turi būti sustabdytas.

Per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo tų vaistinių preparatų, kuriuos valstybės narės laiko itin svarbiais, registruotojai privalo pateikti biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimą.

IB priede nurodytą vaistinį preparatą ES valstybė (-ės) narė (-ės) gali laikyti itin svarbiu, remdamasi (-osi) galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį.

Dėl visų kitų paraiškų gauti registracijos pažymėjimą (IB priedas), CHMP laikosi nuomonės, kad pareiškėjai nepateikė informacijos, kuri suteiktų galimybę nustatyti šio vaisto biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, todėl šios paraiškos gauti registracijos pažymėjimą šiuo metu neatitinka registracijos kriterijų.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, su kurių biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susiję klinikiniai bandymai ir (arba) bioanalizė buvo atlikti įmonėje „Semler“ (Bengalūras, India), registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti jų registracijos pažymėjimus;

- komitetas peržiūrėjo turimus duomenis ir informaciją, kurią pateikė registruotojai (pareiškėjai), taip pat informaciją, kurią pateikė „Semler Research Centre Private Ltd“;
- CHMP priėjo prie išvados, kad informacija, kuria pagrįsti registracijos pažymėjimai ir paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra neteisinga, todėl toliau nurodytų vaistinių preparatų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą naudos ir rizikos santykis yra neigiamas:
 - įregistruotų vaistinių preparatų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, dėl kurių buvo pateikti kiti duomenys biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys, tačiau CHMP nusprendė, kad jų nepakanka biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas);
 - įregistruotų vaistinių preparatų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, dėl kurių kitų duomenų biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti ar biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiančių duomenų nepateikta (IB priedas);
- dėl į IA priedą įtrauktų registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, CHMP priėjo prie išvados, kad yra kitų duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti susijusių vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui;

todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, CHMP daro išvadą, kad:

- a. vaistinių preparatų, kurių biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nepateikti arba kurių pateiktų tokių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), registracijos pažymėjimų galiojimą reikia sustabdyti, kadangi informacija, kuria remiantis suteikti registracijos pažymėjimai, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Sustabdyto registracijos pažymėjimų galiojimo atnaujinimo sąlyga išdėstyta III priede.

Pavienės ES valstybės narės gali kai kuriuos iš šių įregistruotų vaistinių preparatų laikyti itin svarbiais, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį. Jei, remdamosi šiais kriterijais, atitinkamos ES valstybės narės nacionalinės kompetentingos institucijos laikosi nuomonės, kad vaistinis preparatas yra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti laikotarpiui, kuriuo šis vaistinis preparatas laikomas itin svarbiu. Šis atidėjimo laikotarpis negali būti ilgesnis kaip 24 mėn. po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistas nebėra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimas turi būti sustabdytas. Registruotojai privalo per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo pateikti šių ES valstybės (-ių) narės (-ių) itin svarbiais laikomų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, atliktą su ES įregistruotu referenciniu vaistiniu preparatu;

- b. paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kuriose nurodytų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nepateikti arba kurių pateiktų tokių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), neatitinka registracijos kriterijų, kadangi informacija, kuria pagrįstos paraiškos gauti registracijos pažymėjimus, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 26 straipsnį šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;

- c. vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas (IA priedas), registracijos pažymėjimus reikia palikti galioti, kadangi šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;
- d. vaistinių preparatų, kurių paraiškos gauti registracijos pažymėjimą įtrauktos į IA priedą, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas.