

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Med 29. septembrom 2015 in 9. oktobrom 2015 je ameriška Agencija za hrano in zdravila (FDA) izvedla inšpekcijski pregled dobre klinične prakse (GCP) v bioanalitičnem objektu Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Indija.

Pri inšpekcijskem pregledu so bile ugotovljene resne nepravilnosti, vključno z nadomeščanjem in manipulacijo vzorcev proučevanih oseb. Ugotovitve inšpekcijskega pregleda porajajo resen dvom o zanesljivosti podatkov študij biološke enakovrednosti (kliničnega in bioanalitičnega dela), pridobljenih na tej lokaciji. Agencija FDA je zato zaključila, da klinične in bioanalitične študije, ki jih je izvedlo podjetje Semler Research Private Limited v Bangaloreju, Indija, zaradi pomislekov o celovitosti podatkov niso sprejemljive.¹

Isti bioanalitični objekt in kliniko podjetja Semler na naslovu PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indija, je med 27. in 31. januarjem 2015 pregledala tudi Svetovna zdravstvena organizacija (SZO). Za ugotovitev skladnosti z načeli dobre laboratorijske prakse in dobre klinične prakse je bil med 2. in 5. decembrom 2015 opravljen nadaljnji inšpekcijski pregled. Inšpekcijski pregledi so razkrili kritična in velika odstopanja, ki so privedla do objave obvestila o zaskrbljenosti.² SZO je zaključila, da ugotovitve kažejo na obstoj splošnega ali sistematičnega odstopanja od splošno sprejetih standardov kakovosti, ki ga ni mogoče pripisati eni sami ali dvema zunaj sistema upravljanja kakovosti delujočima osebama. Na tej podlagi je predizbirna ekipa SZO priporočila takojšnje prenehanje vsakršnega predlaganja dokumentacije, ki v celoti ali deloma temelji na udeležbi podjetja Semler, dokler ne bo potrjeno, da so bili osnovni problemi ustrezno odpravljeni.

Ugotovitve inšpekcijskih pregledov FDA in SZO so vzbudile resne pomisleke o primernosti sistema upravljanja kakovosti na teh lokacijah in posledično tudi o zanesljivosti podatkov, ki so bili predloženi v vlogah za dodelitev dovoljenja za promet v državah članicah Evropske unije (EU).

Zaradi teh ugotovitev in nujnosti zaščite javnega zdravja v EU so Združeno kraljestvo, Nemčija, Španija, Nizozemska in Danska menile, da je v interesu Unije napotitev zadeve na odbor CHMP, in odbor zaprosile, da oceni vpliv zgoraj omenjenih ugotovitev na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki so jih države članice odobrile na podlagi preskušanj, izvedenih na teh lokacijah, ter še nezaključenih vlog za dodelitev dovoljenja za promet.

Odbor CHMP je bil posebej zaprosen, naj v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES poda svoje mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno prekličejo ali ukinejo.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Ugotovitve inšpekcijskih pregledov FDA in SZO so vzbudile resne pomisleke o primernosti sistema upravljanja kakovosti na lokacijah Semler JP Nagar in Sakar Nagar. Podatki iz študij biološke enakovrednosti, ki so bile opravljene v podjetju Semler Research Private Limited v Bangaloreju, Indija, in predložene pristojnim oblastem kot dokaz biološke enakovrednosti zdravil z originatorjem, štejejo za nezanesljive. To pomeni, da za vsa ta zdravila biološka enakovrednost ni bila dokazana.

Za zdravilo z dovoljenjem za promet ali vlogo za dovoljenje za promet v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, je biološka enakovrednost nujna za zaključek o podobni učinkovitosti in varnosti v primerjavi z referenčnim zdravilom.

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

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

Kjer biološka enakovrednost 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 pojavnost ali resnost neželenih učinkov. V primeru, da je biološka uporabnost generičnega 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.

Za zdravila, ki so bila odobrena ali predlagana za dodelitev dovoljenja za promet na podlagi podatkov podjetja Semler, biološka enakovrednost ni dokazana in razmerja med tveganji in koristmi ni mogoče imeti za pozitivno, saj možnosti težav z zmanjšano varnostjo/prenašanjem in učinkovitostjo ni mogoče izključiti.

V svoji lastni preiskavi in analizi študij, ki jih je zajel inšpekcijski pregled FDA, ter pri iskanju podobnih nepravilnosti in vzorcev v drugih študijah podjetje Semler ni našlo zanesljivih dokazov o neprimernem ravnanju s podatki, njihovem nadomeščanju ali redčenju. Za obravnavo ugotovitev inšpekcijskih pregledov FDA in SZO je bila predlagana ali že izvedena vrsta korektivnih in preventivnih ukrepov.

Kljub temu noben po inšpekcijskih pregledih FDA in SZO izveden ukrep ne more retrospektivno odpraviti med inšpekcijskima pregledoma ugotovljenih napak v sistemu upravljanja kakovosti. Biološka enakovrednost v tem postopku obravnavanih zdravil mora biti torej dokazana z alternativnimi podatki.

Pri zdravilih, pri katerih niso na voljo nobeni alternativni podatki, ki bi potrdili biološko enakovrednost z referenčnimi zdravili EU, so bili glavni argumenti, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom oz. predlagatelji, naslednji:

- ponovna analiza in pregledi podatkov iz posameznih študij niso pokazali nobene nepravilnosti; glede na napake vzpostavljenega sistema za upravljanje kakovosti na teh lokacijah rezultati in nadzor integritete podatkov iz posameznih študij, ki so jih opravili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, se študije biološke enakovrednosti, ki so bile opravljene v podjetju Semler Research Center, ne morejo šteti kot podlaga za dovoljenje za promet z zdravilom;
- v nekaterih primerih so imetniki dovoljenja za promet z zdravilom izpostavili, da so bili v podjetju Semler izvedeni samo nekateri deli raziskave, preostale naloge pa na drugi lokaciji. To ne spremeni dejstva, da štejejo vsi podatki iz podjetja Semler za nezanesljive in jih zato ni mogoče uporabiti za dokaz biološke enakovrednosti;
- farmakovigilančni podatki o posameznih zdravilih, vključenih v ta postopek, niso pokazali nobenih težav, ki bi jih lahko pripisali odsotnosti biološke enakovrednosti, kot so manjša učinkovitost, varnost ali prenašanje. Vendar pa farmakovigilančne aktivnosti morda ne morejo zaznati signala v zvezi z učinkovitostjo ali varnostjo in prenašanjem, zato odbor CHMP meni, da odsotnost farmakovigilančnega signala ob odsotnosti dokaza biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ne omogoča zanesljivega zaključka o pozitivnem razmerju med tveganji in koristmi;
- v nekaterih primerih je bilo izpostavljeno, da bi se zdravila, ki vsebujejo nekatere zdravilne učinkovine, lahko izvzela iz obveznosti izvedbe študij biološke enakovrednosti. Vendar ni bil predložen noben formalni zahtevek in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji niso dali na voljo podrobnih informacij za oceno ustreznosti izvzetja iz obveznosti izvedbe študij biološke enakovrednosti;
- za nekatera zdravila so morda na voljo rezultati iz podatkov o biološki enakovrednosti ob uporabi referenčnih zdravil, ki v EU niso bila odobrena. V skladu s členom 10(1) Direktive

2001/83/ES ti podatki niso sprejemljivi za podporo pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi in ne morejo nadomestiti zahteve za dokaz biološke enakovrednosti med testnim zdravilom in primernim referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Za dokaz biološke enakovrednosti zdravil, ki vsebujejo abakavir/lamivudin, z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, so bili predloženi alternativni podatki. Po oceni alternativnih podatkov odbor CHMP priporoča ohranitev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo abakavir/lamivudin (Priloga IA), in zaključuje, da je bila za vloge za dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo abakavir/lamivudin, biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, z alternativnimi podatki dokazana.

Ker biološka enakovrednost 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 razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ne more biti pozitivno. Odbor CHMP zato priporoča začasen umik dovoljenj za promet z vsemi preostalimi zdravili, ki jih zadeva ta napotitveni postopek (Priloga IB), saj biološka enakovrednost z referenčnimi zdravili, odobrenimi v EU, ni bila dokazana. Odbor zato priporoča, da se ta dovoljenja za promet z zdravilom (Priloga IB) začasno umaknejo, razen v primeru, da je zadevno zdravilo po mnenju ustreznega nacionalnega pristojnega organa kritičnega pomena. Za dovoljenja(-e) za promet z zdravilom, ki šteje za zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik v eni ali več zadevnih državah članicah odloži za obdobje največ štiriindvajsetih mesecev od sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravilo kritičnega pomena, je treba uveljaviti začasen umik zadevnega dovoljenja za promet z zdravilom.

Za ta zdravila, ki jih države članice štejejo za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od sklepa Komisije predložijo študijo biološke enakovrednosti, opravljeno glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU.

Zdravilo, navedeno v Prilogi IB, lahko šteje za zdravilo kritičnega pomena v eni ali več državah članicah na podlagi ocene morebitnih neizpoljenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih alternativnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah in, če je primerno, narave zdravljenih bolezni.

Kar zadeva vse druge vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (Priloga IB), je odbor CHMP menil, da predlagatelj ni dokazal biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, zato trenutno vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ne izpolnjuje meril za pridobitev dovoljenja.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval postopek 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 bioanalitični deli študij biološke enakovrednosti izvedeni v podjetju Semler, Bangalore, Indija;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke in informacije, ki so jih zagotovili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji, ter informacije, ki jih je predložilo podjetje Semler Research Centre Private Ltd;

- 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 biološki enakovrednosti ali utemeljitev, ki pa so bili za odbor CHMP nezadostni, da bi lahko ugotovili biološko enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB);
 - vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere niso bili predloženi alternativni podatki o biološki enakovrednosti 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 biološke enakovrednosti 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 zdravilom, za katera niso bili predloženi podatki o biološki enakovrednosti ali njena utemeljitev oziroma za katera je odbor CHMP menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za ugotovitev biološke enakovrednosti 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 teh dovoljenj za promet z zdravilom 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.

Nekatera od teh zdravil se lahko na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb in ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih alternativnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah ter, če je primerno, narave zdravljenih bolezni, štejejo za zdravila kritičnega pomena v posamezni državi članici. Če na podlagi teh meril ustrezni nacionalni pristojni organi držav članic menijo, da je zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom odloži za obdobje, v katerem se zdravilo šteje za zdravilo kritičnega pomena. Ta odlog je mogoč za obdobje največ štiriindvajsetih mesecev od sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravila kritičnega pomena, je treba uveljaviti začasen umik enega ali več zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom. Za ta zdravila, ki jih ena ali več držav članic šteje za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od sklepa Komisije predložijo študijo biološke enakovrednosti, opravljeno glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU.

- b. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere podatki o biološki enakovrednosti ali njena utemeljitev niso bili predloženi oziroma za katera je odbor CHMP menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za ugotovitev biološke enakovrednosti 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 teh dovoljenj za promet z zdravilom v skladu s členom 26 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.
- c. Dovoljenja za promet z zdravilom, za katera je bila ugotovljena biološka enakovrednost 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. Biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, je bila ugotovljena za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, navedene v Prilogi IA.