

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Savezni ured za sigurnost u zdravstvu (BASG) u Austriji i Savezni zavod za lijekove i proizvode (BfArM) u Njemačkoj proveli su zajedničku inspekciju dobre kliničke prakse od 14. do 17. listopada 2019. u ugovornoj istraživačkoj organizaciji (CRO) laboratorija Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. smještenog u gradu Navi Mumbai 400 701 u Indiji. Ta se inspekcija bavila ispitivanjem bioekvivalencije koje je ugovorna istraživačka organizacija provela 2018. i 2019. za tvar doksorubicin. Tijekom inspekcije došlo je do sljedećih važnih saznanja koja su dovela u pitanje pouzdanost podataka tog ispitivanja bioekvivalencije:

- Pokazalo se da su prijavljeni PK profili za slobodni doksorubicin i doksorubicinol kod nekoliko ispitanika izuzetno slični. Iz provjere izvršene tijekom inspekcije vidljivo je da se uzorci u ispitivanju nisu mogli slučajno pomiješati. Sličnosti profila bile su takve da se nisu mogle objasniti i postojale su ozbiljne sumnje o tome potječe li prijavljena koncentracija ispitanika od njih.
- Tijekom inspekcije, osoblje koje je vodilo ispitivanje namjerno je dokumentiralo pogrešnu sobnu temperaturu kako bi se moglo pretpostaviti da je sobna temperatura na području obrade uzorka bila unutar raspona prihvatljivosti.

Ozbiljnost i opseg nalaza inspekcije BASG-a i BfArM-a izazivaju ozbiljnu zabrinutost u vezi s prikladnošću sustava upravljanja kakvoćom u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i ukupnom pouzdanošću podataka koje je prikupila ova ugovorna istraživačka organizacija od osnivanja subjekta pod nazivom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i podnijela ih kao pomoćne dokumente sa zahtjevima za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u EU-u.

Dana 19. veljače 2020. Njemačka (BfArM) je pokrenula upućivanje na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ i tražila od CHMP-a da procijeni utjecaj navedenih zabrinutosti na omjer koristi i rizika za lijekove odobrene u EU-u na temelju kliničkih ispitivanja izvršenih u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. od osnivanja subjekta pod nazivom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. ili za lijekove koji čekaju na odobrenje te da objavi preporuku o tome treba li odobrenja za stavljanje lijeka u promet zadržati, mijenjati, obustaviti ili oduzeti.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene

U skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ u zahtjevima za generičke lijekove koncept bioekvivalencije je temeljan. Svrha uspostavljanja bioekvivalencije jest dokazati ekvivalenciju u kakvoći biofarmaceutika između generičkog lijeka i referentnog lijeka kako bi se izbjeglo provođenje pretkliničkih i kliničkih ispitivanja povezanih s referentnim lijekom.

Ako bioekvivalencija nije utvrđena, sigurnost i djelotvornost ne mogu se ekstrapolirati s referentnog lijeka odobrenog u EU-u na generički lijek jer se bioraspoloživost aktivne tvari između dvaju lijekova može razlikovati. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka veća od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može rezultirati većim izlaganjem bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do veće pojavnosti ili ozbiljnosti nuspojava. Ako je pak bioraspoloživost generičkog lijeka niža od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može rezultirati manjim izlaganjem bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do smanjene djelotvornosti te kašnjenja ili čak izostanka terapijske učinkovitosti.

S obzirom na ozbiljnost i opseg nalaza zajedničke inspekcije dobre kliničke prakse BASG-a i BfArM-a u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. koja ozbiljno dovodi u pitanje prikladnost sustava upravljanja kakvoćom u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. i sveukupnu pouzdanost podataka koje je prikupila ova ugovorna istraživačka organizacija i podnijela uz zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet u EU-u, podatci iz svih ispitivanja bioekvivalencije provedenih u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. od osnivanja subjekta pod nazivom Panexcell

Clinical Laboratories Priv. Ltd. koji su podneseni nadležnim tijelima radi dokazivanja bioekvivalencije lijekova s izvornim lijekom smatraju se nepouzdanima.

U nedostatku pouzdanih podataka koji bi dokazali bioekvivalenciju s referentnim lijekom odobrenom u EU-u, omjer koristi i rizika za lijekove koji su odobreni ili za koje se traži odobrenje za stavljanje u promet koji se temelji samo na podatcima dobivenim iz laboratorija Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. radi dokazivanja bioekvivalencije ne može se smatrati pozitivnim jer se ne može isključiti mogućnost pitanja sigurnosti/podnošljivosti ili djelotvornosti.

Iako je jasno da su revizije ili inspekcije koje su u prošlosti izvršene u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. u Indiji možda imale pozitivne ishode, smatra se da zaključci primijećeni tijekom zajedničke inspekcije BfArM-a i BASG-a 2019. odražavaju šire probleme koji se tiču korporativne kulture i upravljanja kakvoćom. Ti problemi mogu utjecati na sva područja ispitivanja, a zbog njihove prirode teško ih je prepoznati ili ih nije moguće otkriti tijekom inspekcije. S obzirom na prirodu, ozbiljnost i opseg nalaza zajedničke inspekcije, svaka druga inspekcija izvršena na licu mjesta neće pružiti dovoljnu sigurnost jer možda nisu otkrivena ozbiljna kršenja dobre kliničke prakse, čak i ako postoje. Stoga se smatra da ti argumenti ne dokazuju pouzdanost navedenih ispitivanja. CHMP ne može racionalno isključiti mogućnost da su ozbiljna kršenja dobre kliničke prakse na dotičnoj lokaciji utjecala na navedena ispitivanja te smatra da ispitivanja nisu pouzdana za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog u SAD-u s američkim referentnim lijekom. Na temelju članka 10. Direktive 2001/83/EZ, bioekvivalenciju je potrebno utvrditi u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojima se upotrebljavaju referentni lijekovi odobreni izvan EU-a stoga se ne mogu prihvatiti za dokazivanje navedene bioekvivalencije.

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. Stoga se omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim. Temeljem toga CHMP preporučuje obustavu odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja.

U pogledu zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet koji su obuhvaćeni ovim pregledom, CHMP smatra da podnositelji zahtjeva iz prethodno navedenih razloga nisu dostavili podatke koji bi omogućili utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u i stoga zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet trenutačno ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak proveden u skladu 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 čiji su klinički i/ili bioanalitički dijelovi ispitivanja bioekvivalencije provedeni u laboratoriju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. sa sjedištem u gradu Navi Mumbai u Indiji, od osnivanja subjekta pod nazivom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- CHMP je pregledao dostupne podatke i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet / podnositelji zahtjeva, kao i informacije koje je dostavio Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.

- CHMP smatra da alternativni podatci o bioekvivalenciji ili obrazloženja koja su dostavljena u svrhu odobrenja za stavljanje u promet željezove saharoze ili amoksicilina nisu dovoljni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Osim toga, CHMP smatra da Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. nije pružio nove informacije koji bi promijenili zaključke inspekcijskih timova;
- CHMP je zaključio da su podatci koji se odnose na odobrenje za stavljanje lijeka u promet / zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni i smatra da je omjer koristi i rizika nepovoljan za sve odobrene lijekove i zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet navedene u Prilogu I.
- Stoga je CHMP u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ zaključio sljedeće:
 - a. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja podatci ili obrazloženje o bioekvivalenciji nisu podneseni ili ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.) treba obustaviti jer su podatci na kojima se temelji odluka o odobrenjima za stavljanje u promet netočni, a omjer koristi i rizika tih odobrenja smatra se nepovoljnim u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Uvjet za obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet naveden je u Prilogu III.
 - b. Zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni podatci, obrazloženje ili ih CHMP smatra nedovoljnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.) ne zadovoljavaju kriterij za odobrenje jer su podatci na kojima se temelji odluka o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet netočni i smatra se da omjer koristi i rizika tih odobrenja nije povoljan u skladu s člankom 26. Direktive 2001/83/EZ.