

**II priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

2019 m. spalio 14–17 d. Austrijos federalinis saugos sveikatos priežiūros srityje biuras (BASG) ir Vokietijos federalinis vaistų ir medicininių priemonių institutas (BfArM) atliko jungtinę atitikties geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimams patikrą sutartinių mokslinių tyrimų organizacijoje (SMTO) „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“, įsikūrusioje adresu Navi Mumbai 400 701 (Indija). Šios patikros metu visas dėmesys buvo sutelktas į šios SMTO 2018 ir 2019 m. atliktą biologinio ekvivalentiškumo tyrimą su medžiaga doksorubicinu. Patikros metu buvo užfiksuoti toliau nurodyti svarbūs pastebėjimai, kurie kelia rimtų abejonių dėl šio biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenų patikimumo:

- nustatyta, kad ataskaitoje aprašytos laisvojo doksorubicino ir doksorubicinolio farmakokinetinės charakteristikos kelių tiriamųjų organizme yra ypač panašios. Patikros metu atlikus patikrinimą buvo akivaizdu, kad tyrimo metu paimti ėminiai negalėjo būti atsitiktinai supainioti. Charakteristikos buvo tokios panašios, kad to nebuvo galima paaiškinti, todėl kilo rimtų abejonių, ar nurodytos tiriamųjų kraujyje nustatytos koncentracijos vertės buvo nustatytos tiriant būtent tų tiriamųjų kraują;
- patikros metu tyrimą atlikę darbuotojai dokumentuose tyčia klaidingai nurodė kambario temperatūrą, apsimesdami, kad kambario temperatūra toje zonoje, kurioje apdorojami ėminiai, atitinka priimtina temperatūros spektrą.

BASG ir BfArM atliktos patikros metu nustatytų pažeidimų sunkumas ir mastas kelia rimtų abejonių dėl „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ įdiegtos kokybės valdymo sistemos tinkamumo ir dėl bendro patikimumo visų duomenų, kurie buvo surinkti šioje SMTO nuo tyrimo centro, pavadinimu „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“, įkūrimo ir pateikti siekiant pagrįsti paraiškas gauti vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus Europos Sąjungoje.

Todėl 2020 m. vasario 19 d. Vokietija (BfArM) pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurie buvo įregistruoti ES remiantis klinikiniais tyrimais, kurie buvo atlikti „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ nuo tyrimo centro, pavadinimu „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“, įkūrimo arba kurių registracijai remiantis šiais tyrimais dar nepritarta, naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti.

### Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Biologinio ekvivalentiškumo sąvoka – tai pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį teikiamų paraiškų dėl generinių vaistinių preparatų pagrindas. Biologinį ekvivalentišką siekiama įrodyti tam, kad būtų įrodytas generinio ir referencinio vaistinių preparatų biofarmacinės kokybės ekvivalentiškumas, kad būtų galima ikiklinikinius tyrimus susieti su referencinio vaistinio preparato klinikiniais tyrimais.

Jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodomas, 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 šalutinio poveikio 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.

Atsižvelgiant į BASG ir BfArM atliktos patikros metu nustatytų pažeidimų (dėl jų iškilo rimtų abejonių dėl „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ įdiegtos kokybės valdymo sistemos tinkamumo ir dėl bendro visų duomenų, kurie buvo surinkti šioje SMTO ir pateikti siekiant pagrįsti paraiškas gauti vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus Europos Sąjungoje, patikimumo) rimtumą ir mastą, duomenys, kurie buvo surinkti atliekant visus biologinio ekvivalentiškumo tyrimus, kurie buvo atliekami „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ nuo tyrimo centro, pavadinimu „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“, įkūrimo ir pateikti kompetentingoms institucijoms siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą originaliam vaistui, laikomi nepatikimais.

Nesant patikimų duomenų, kuriais būtų galima įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, vaistinių preparatų, kurie buvo įregistruoti arba kuriuos siekiama įregistruoti remiantis tik „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ surinktais duomenimis biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti, naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu, nes negalima atmesti saugumo ir (arba) toleravimo arba veiksmingumo problemų galimybes.

Nors pripažįstama, kad praeityje „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ (Indija) atliktų auditų ar patikrų metu galėjo būti nustatyta tam tikrų pažeidimų, 2019 m. BfArM ir BASG atliktos jungtinės patikros metu nustatyti pažeidimai atspindi platesnio pobūdžio problemas, susijusias su verslo kultūra ir kokybės valdymu. Jos gali turėti įtakos visoms tyrimų vykdymo sritims ir, dėl jų pobūdžio, jas sunku nustatyti arba jų neįmanoma nustatyti patikros metu. Atsižvelgiant į bendros patikros metu nustatytų pažeidimų pobūdį, sunkumą ir mastą, bet kuri kita šiame tyrimo centre atlikta patikra nesuteiktų pakankamų garantijų, nes tokių patikrų metu galėjo būti nenustatyti rimti GKP pažeidimai, net jei tokių pažeidimų buvo. Todėl manoma, kad šiais argumentais nepavyko įrodyti, kad minėtais tyrimais galima pasikliauti. CHMP be pagrįstų abejonių negali atmesti galimybes, kad šiame tyrimo centre nustatyti svarbūs GKP pažeidimai turėjo neigiamos įtakos tyrimams ir laikosi nuomonės, kad šiais tyrimais negalima pasikliauti siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Buvo pateikti JAV atlikto biologinio ekvivalentiškumo tyrimo su ES įregistruotu referenciniu preparatu rezultatai. Pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnį turi būti įrodytas vaistinio preparato biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Todėl naudojant ne ES įregistruotus vaistinius preparatus atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatai yra nepriimtini minėtam biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti.

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 vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu. Todėl CHMP rekomenduoja sustabdyti visų su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą.

Dėl į šią peržiūros procedūrą įtrauktų paraiškų gauti registracijos pažymėjimą CHMP laikosi nuomonės, kad dėl pirmiau paaiškintų priežasčių pareiškėjai nepateikė informacijos, kuria remiantis būtų galima įrodyti atitinkamų vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, todėl šios paraiškos gauti registracijos pažymėjimą šiuo metu neatitinka registracijos kriterijų.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- CHMP apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, su kurių biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susiję klinikiniai bandymai ir (arba)

bioanalizė buvo atliekami Navi Mumbajuje (Indija) įsikūrusioje organizacijoje „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ nuo tyrimo centro, pavadinimo „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“, įkūrimo, registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti jų registracijos pažymėjimus;

- CHMP peržiūrėjo turimus duomenis ir informaciją, kurią pateikė registruotojai (pareiškėjai), taip pat informaciją, kurią pateikė „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad kitų biologinio ekvivalentiškumo duomenų arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiančių duomenų, kurie buvo pateikti kartu su paraiškomis gauti geležies sacharozės arba amoksicilino registracijos pažymėjimą, nepakanka biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam vaistiniam preparatui įrodyti. Be to, CHMP laikėsi nuomonės, kad „Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.“ nepateikė jokios naujos informacijos, kuria remiantis būtų galima pakeisti patikros grupių padarytas išvadas;
- CHMP priėjo prie išvados, kad informacija, kuria pagrįsti registracijos pažymėjimai ir paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra neteisinga ir kad visų I priede nurodytų įregistruotų vaistinių preparatų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą naudos ir rizikos santykis yra neigiamas;
- 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 (I priedas), registracijos pažymėjimų galiojimą reikia sustabdyti, kadangi informacija, kuria remiantis išduoti 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;
  - b. paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kurioje 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 (I 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.