

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Avstrijski zvezni urad za varnost in zdravstveno varstvo (BASG) ter nemški zvezni inštitut za zdravila in medicinske pripomočke (BfArM) sta med 14. in 17. oktobrom 2019 opravila skupen pregled dobre klinične prakse v pogodbeni raziskovalni organizaciji Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. s sedežem na naslovu Navi Mumbai 400 701, Indija. Pregled je bil osredotočen na preskušanje bioekvivalence, ki ga je pogodbeni raziskovalna organizacija opravila v letih 2018 in 2019 za učinkovino doksorubicin. Med pregledom so bila podana naslednja ključna opažanja, zaradi katerih so se pojavili resni dvomi o zanesljivosti podatkov študije bioekvivalence:

- Ugotovljeno je bilo, da so si poročani farmakokinetični profili prostega doksorubicina in doksorubicinola pri več preiskovancih izjemno podobni. Pri preverjanju, opravljenem med pregledom, je bilo razvidno, da vzorcev študije ni bilo mogoče pomešati po nesreči. Profili so si bili nerazločljivo podobni, zato so se pojavili resni dvomi o tem, ali so poročane koncentracije dejansko izvirale od teh preiskovancev.
- Med pregledom je osebje v študiji namerno dokumentiralo napačno sobno temperaturo, da je bila ta v prostoru za obdelavo vzorca znotraj razpona sprejemljivosti.

Resnost in obseg ugotovitev pregleda, ki sta ga opravila urad BASG in inštitut BfArM, sta vzbudila resne pomisleke o primernosti sistema vodenja kakovosti v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. ter o splošni zanesljivosti podatkov, ki jih je ta pogodbeni raziskovalna organizacija zagotovila od začetka delovanja obrata pod imenom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., in predložila v podporo vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v EU.

Zato je Nemčija (BfArM) 19. februarja 2020 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES ter odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki so bila odobrena v EU, ali čakajo na odobritev, na podlagi kliničnih preskušanj, izvedenih v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. od začetka delovanja obrata pod imenom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., ter izda priporočilo o tem, ali je treba dovoljenja za promet s temi zdravili ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

V vlogah za generična zdravila v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES je koncept bioekvivalence temeljnega pomena. Namen ugotavljanja bioekvivalence je dokazati enakovrednost v biofarmacevtski kakovosti med generičnim in referenčnim zdravilom, da se omogoči povezava predkliničnih testiranj in kliničnih preskušanj, povezanih z referenčnim zdravilom.

Kjer bioekvivalenca 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. Če je biološka uporabnost generičnega 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. Če 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.

Glede na resnost in obseg ugotovitev skupnega pregleda dobre klinične prakse, ki sta ga opravila urad BASG in inštitut BfArM v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., ki so vzbudile resne pomisleke o primernosti sistema vodenja kakovosti v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. in splošni zanesljivosti podatkov, ki jih je pridobila ta pogodbeni raziskovalna organizacija in so bili predloženi v podporo vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v EU, veljajo podatki iz vseh študij bioekvivalence, opravljenih v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. od začetka

delovanja obrata pod imenom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. in predloženih pristojnim organom v dokaz bioekvivalence zdravil z originatorskim zdravilom, za nezanesljive.

Zaradi odsotnosti zanesljivih podatkov, ki bi dokazovali bioekvivalenco z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, razmerij med tveganji in koristmi zdravil, ki so bila odobrena ali predlagana za pridobitev dovoljenj za promet z zdravilom samo na podlagi podatkov, pridobljenih v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. za dokazovanje bioekvivalence, ni mogoče šteti za pozitivne, saj ni mogoče izključiti možnosti pomislekov v zvezi z varnostjo/sprejemljivostjo ali učinkovitostjo.

Čeprav so imeli revizije ali pregledi, ki so bili v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., Indija, opravljeni v preteklosti, morda pozitivne rezultate, kažejo ugotovitve, zabeležene med skupnim pregledom inštituta BfArM in urada BASG v letu 2019, na širše težave v zvezi s poslovno kulturo in vodenjem kakovosti. Te lahko vplivajo na vse faze izvajanja preskušanja in jih je zaradi njihove narave težko prepoznati ali pa jih ni mogoče odkriti med pregledom. Glede na naravo, resnost in obseg ugotovitev skupnega pregleda je jasno, da noben drug pregled, opravljen na mestu samem, ne bi dal dovolj zagotovil, saj morda ne bi zaznal resnih kršitev dobre klinične prakse, tudi če so bile te prisotne. Utemeljitev torej ne dokazujejo, da se je na zadevne študije mogoče zanesti. Odbor CHMP ne more nedvomno izključiti možnosti, da so kritične kršitve dobre klinične prakse na mestu samem vplivale na navedene študije, in meni, da se na študije ni mogoče zanesti pri ugotavljanju bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Predloženi so bili rezultati študije bioekvivalence, opravljene v ZDA z referenčnim zdravilom iz ZDA. V skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES je treba bioekvivalenco ugotoviti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. Rezultatov študij bioekvivalence z referenčnimi zdravili, ki niso odobrena v EU, zato ni mogoče sprejeti za dokazovanje zadevne bioekvivalence.

Ker bioekvivalenca 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 tako priporoča začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom za vsa zdravila, na katera se nanaša navedeni napotitveni postopek.

Kar zadeva vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vključene v ta pregled, je odbor CHMP zaradi zgoraj pojasnenih razlogov menil, da predlagatelji niso predložili informacij, na podlagi katerih bi lahko ugotovili bioekvivalenco z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, zato vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom trenutno ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP 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 bioekvivalence izvedeni v podjetju Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. v mestu Navi Mumbai, Indija, od začetka delovanja obrata pod imenom Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- odbor CHMP je pregledal razpoložljive podatke in informacije, ki so jih zagotovili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji, ter informacije, ki jih je predložilo podjetje Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;
- odbor CHMP je menil, da alternativni podatki o bioekvivalenci ali utemeljitve, predložene v podporo dovoljenjem za promet z zdravilom za železovo saharozo ali amoksicilin, ne zadoščajo

za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. Poleg tega je odbor CHMP menil, da novi podatki, ki jih je predložilo podjetje Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., niso spremenili sklepov, ki so jih sprejele skupine, ki so opravile preglede;

- odbor CHMP je zaključil, da podatki, ki podpirajo dovoljenje za promet z zdravilom/vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, niso ustrezni in da razmerja med tveganji in koristmi niso ugodna za nobeno od odobrenih zdravil in vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, navedenih v Prilogi I.
- Odbor CHMP zato v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES zaključuje naslednje:
 - a. Dovoljenja za promet z zdravili, za katera podatki o bioekvivalenci ali njena utemeljitev niso bili predloženi oziroma je odbor CHMP menil, da ne zadostujejo za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga I), naj se začasno umaknejo, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni in razmerje med tveganji in koristmi teh dovoljenj za promet z zdravili v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom je določen v Prilogi III.
 - b. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere podatki o bioekvivalenci ali njena utemeljitev niso bili predloženi oziroma je odbor CHMP menil, da ne zadostujejo za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga I), 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.