

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Федералният институт за лекарства и медицински изделия (Federal Institute of Drugs and Medical Devices (BfArM)), Германия, и Инспекторатът по здравеопазване (Health Care Inspectorate (IGZ)), Министерство на здравеопазването на Нидерландия, провеждат съвместна проверка за ДКП (добра клинична практика) от 9 до 12 март 2015 г. в Alkem Laboratories Limited, Department of Bioequivalence (Алкем лабораторис лимитид, Отдел по биоеквивалентност), C-17/7, MIDC Industrial Estate, Talaja, Dist. Raigad - 410 208, Индия (Референтен номер на проверката: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Обект на проверката са три изпитвания за биоеквивалентност: две, проведени през 2013 г., и едно, проведено през 2014 г.

Констатациите на горепосочената проверка пораждаат съмнения относно надеждността на данните от проучванията за биоеквивалентност, проведени между 2013 г. и 2014 г. в центъра, обект на проверката. В този център е осъществено умишлено невярно представяне на данни при две различни изпитвания, проведени през 2013 г. и 2014 г. Това не е нито предотвратено, нито установено от системата за управление на качеството, която функционира в центъра в рамките на този период от време. В центъра функционира една обща система за управление на качеството, която включва секция за гарантиране на качеството, отговаряща за клиничните и биоаналитични части на изпитването и която е на подчинение на главния изпълнителен директор на предприятието.

Тъй като системата за управление на качеството обхваща всички части на изпитването и откритият неуспех на системата, по-специално във връзка с ЕКГ мониторирането, е установен и признат от центъра, BfArM приема, че тази система е недостатъчна и не може да се изключат сериозни неуспехи в други области на изпитването, дори такива да не са били открити.

Поради това BfArM приема, че се засяга благонадеждността на генерираните от центъра данни (клинични и биоаналитични) в периода от началото на първото изпитване през март 2013 г. до датата на провеждане на проверката през март 2015 г., тъй като трябва да се приеме, че в този период не е било възможно системата за качество да открива значими пропуски в центъра, тъй като корективните действия и превантивните мерки (КДПМ) са въведени едва след проверката.

С оглед на описаните по-горе елементи, BfArM счита, че е налице необходимост да бъдат предприети действия на ниво ЕС. На 08 март 2016 г. BfArM инициира процедура по сезиране съгласно член 31 на Директива 2001/83/ЕК и изисква от CHMP да оцени потенциалното влияние на горните констатации върху съотношението полза/риск в заявленията за разрешаване за употреба и разрешените лекарствени продукти на базата на изпитванията, проведени в центъра, обект на проверката, в периода между март 2013 г. — март 2015 г., и да издаде препоръка дали разрешението за употреба трябва да бъде поддържано, изменено, временно спряно или отменено.

Цялостно обобщение на научната оценка

В случаите, в които биоеквивалентността не е установена, безопасността и ефикасността на генеричния продукт не могат да бъдат екстраполирани от референтния лекарствен продукт в ЕС, тъй като бионаличността на активното вещество може да се различава между двата лекарствени продукта. Ако бионаличността на генеричния продукт е по-висока от бионаличността на референтния лекарствен продукт, това би могло да доведе до по-висока експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално увеличаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции. Ако бионаличността на генеричния продукт е по-ниска от бионаличността на референтния лекарствен продукт, това би довело до по-ниска експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално намаляване на ефикасността, забавяне или дори липса на терапевтичен ефект.

Като се вземе пред вид горепосоченото, съотношението полза/риск на лекарствените продукти, за които не е установена биоеквивалентност, не може да се приеме за положително, тъй като не може да се изключи вероятност от проблеми с безопасността, поносимостта или ефикасността.

Притежателите на разрешението за употреба (ПРУ) твърдят, че данните за фармакологична бдителност, събрани за техните лекарствени продукти, не са показали никакви проблеми, които би могло да бъдат приписани на небиеквивалентност, например намалена ефикасност или влошена безопасност и поносимост. CHMP обаче е на мнение, че липсата на идентификация на някакви сигнали за фармакологична бдителност не предоставя потвърждение в достатъчна степен, тъй като не е установено, че дейностите по фармакологичната бдителност може да са замислени по начин, който да открие такъв сигнал.

Подчертава се, че всички съгласувани КДПМ след проверката на VfArM/IGZ са или въведени (за критичните констатации) или подготвени (за другите констатации). По-късно проведена проверка от MHRA (агенцията по лекарствата на Обединеното кралство) (март 2016 г.) също дава като резултат една критична и 2 съществени констатации, които вече са съгласувани между КДПМ и инспекторите. Въпреки че Alkem се съгласява с КДПМ и подготвя въвеждането им след съвместната проверка за ДКП от март 2015 г., фактът, че втора проверка от MHRA през март 2016 г. установява критични/съществени констатации в рамките на въпросния период, допълнително показва, че съществуващата система за управление на качеството в периода, обект на процедурата, е под оптималното ниво. Поради това не може да се разчита на генерираните в центъра данни за установяване на биоеквивалентност на продукти с референтния лекарствен продукт за ЕС.

Цефуроксим

За съдържащите цефуроксим продукти, засегнати от настоящото преразглеждане (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka and Cefuroxime Ingen Pharma), е установена биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт на ЕС на базата на алтернативно проучване за биоеквивалентност, проведено в друг център (проучване 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). След оценка на алтернативното проучване CHMP счита, че то подкрепя биоеквивалентността на тези лекарствени продукти с референтния лекарствен продукт Zinnat.

Рилузол

За съдържащите рилузол продукти, засегнати от настоящото преразглеждане (Riluzole Alkem), ПРУ е предоставил някои сравнителни данни за разтворимост с цел да претендира, че профилите на разтварянето в мултимедийна среда на цефуроксим и рилузол са подобни на профилите на референтните им продукти и има голяма вероятност продуктите да са биоеквивалентни. CHMP взе под внимание тези данни, обаче не е възможно да се направи заключение за биоеквивалентност на базата на елементарно сравнение на профилите на разтваряне.

ПРУ е представил също така експертен доклад с повторна оценка на оригиналното проучване за биоеквивалентност, извършено от Alkem, който дава заключение, че не са наблюдавани аномалии при данните от ЕКГ. С оглед на констатациите от проверката и заключението, че е налице неуспех на цялостната система за управление на качеството, съществуваща в центъра, дори за ЕКГ данните за това конкретно проучване да няма аномалии, не може да се изключат груби неуспехи в други сфери на изпитването и не може да се разчита на никакви данни, генерирани от центъра в периода от март 2013 г. до март 2015 г.

В допълнение ПРУ представи данни, които да демонстрират, че референтните лекарствени продукти в САЩ и в Австралия са подобни на референтния лекарствен продукт в ЕС и че проучванията за биоеквивалентност, които сравняват рилузол генеричен продукт, обект на дискусиата, с оригинаторите в САЩ и Австралия, водят до заключение за биоеквивалентност,

поради което е много вероятно продуктът да бъде също така биоеквивалентен на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Твърденията на ПРУ са взети пред вид, включително и резултатите от проучванията с оригинаторните лекарствени продукти в САЩ и Австралия, но подадените данни не изпълняват изискванията за демонстриране на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, съгласно изискванията на чл. 10 от Директива 2001/83/ЕО. Поради това СНМР заключава, че за Riluzole Alkem не е установена биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС.

Ибупрофен

Заявителят за ибупрофен съдържащия лекарствен продукт, засегнат от преразглеждането (Ibuprofen Orion), не представя алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за ЕС. Поради това не е установена биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за ЕС.

Заключения

В отсъствието на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на чл. 10 от Директива 2001/83/ЕО, ефикасността и безопасността на въпросните лекарствени продукти не може да се установи и поради това съотношението полза/риск на тези лекарствени продукти не може да се счита за положително.

Поради това СНМР препоръчва спиране на разрешението за употреба на Riluzole Alkem.

Що се отнася до заявлението за разрешение за употреба на Ibuprofen Orion, СНМР счита, че заявителят не е установил биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за ЕС, и поради това заявлението за разрешение за употреба към момента не задоволява критериите за разрешаване.

Представени са допълнителни данни, за да се демонстрира биоеквивалентност на Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka и Cefuroxime Ingen Pharma спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС. След като оцени алтернативните данни, СНМР препоръчва запазване на разрешението за употреба на Cefuroxime Alkem and Cefuroxime Krka и стига до заключение, че по отношение на заявлението за разрешение за употреба на Cefuroxime Ingen Pharma е демонстрирана биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, като са използвани алтернативни данни.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- Комитетът е взел под внимание процедурата съгласно чл. 31 на Директива 2001/83/ЕП за разрешенията за употреба и заявленията за разрешения за употреба на лекарствени продукти, за които клиничните и/или биоаналитичните части на проучванията за биоеквивалентност са проведени в Alkem Laboratories Limited в периода между март 2013 г. и март 2015 г.;
- Комитетът преразглежда всички налични данни и информацията, предоставена от ПРУ/заявителите, както и информацията, предоставена от Alkem Laboratories;

- Комитетът заключи, че подробните данни, на които се основава разрешението за употреба/заявлението за разрешение за употреба, са неверни и че съотношението полза/риск се счита за неблагоприятно при:
 - разрешените за употреба лекарствени продукти, за които са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност, но същите са сметени от СМРР като недостатъчни, за да установят биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение ІБ);
 - Заявления за разрешение за употреба, за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност (Приложение ІБ).
- Комитетът заключи, че както за разрешенията за употреба, така и за заявленията за разрешение за употреба, включени в Приложение ІА, съществуват алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за ЕС.

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, СМРР заключи, че:

- а. Разрешенията за употреба за лекарствените продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са сметени за недостатъчни от СМРР, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение ІБ), трябва да бъдат спрени, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и се приема, че съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за неблагоприятно съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО.
- б. Основанията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба, за случаите, за които са приложими, са представени в Приложение ІІІ.
- в. Заявления за разрешения за употреба, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са сметени за недостатъчни от СМРР, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение ІБ), не отговарят на критериите за разрешаване, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за неблагоприятно съгласно член 26 от Директива 2001/83/ЕО.
- г. Разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС е установена (приложение ІА), трябва да се поддържат, тъй като съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за благоприятно.
- д. За заявленията за разрешаване за употреба, включени в списъка по Приложение ІА, е установена биоеквивалентността спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС.

Условията, наложени за отмяна на спирането на разрешението за употреба, са дадени в Раздел 4 на настоящия доклад.