

II priedas
Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

2015 m. kovo 9–12 d. Vokietijos federalinis vaistų ir medicinos prietaisų institutas (toliau – BfArM) ir Nyderlandų sveikatos apsaugos ministerijos Sveikatos priežiūros inspekcija (toliau – IGZ) atliko bendrą atitikties geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimams patikrinimą įmonės „Alkem Laboratories Limited“ Biologinio ekvivalentiškumo skyriuje (C-17/7, „MIDC Industrial Estate“, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, Indija (patikrinimo dokumentų nuorodos: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D; NL: VGR-1005124). Buvo patikrinti trys biologinio ekvivalentiškumo tyrimai: du 2013 m. atlikti tyrimai ir vienas tyrimas, atliktas 2014 m.

Pirmiau minėto patikrinimo rezultatai sukėlė abejonių dėl tikrintame tyrimo centre 2013–2014 m. atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenų patikimumo. 2013–2014 m. šiame centre atliekant du skirtingus tyrimus buvo suklastoti duomenys. Taikant tyrimo centre tuo laikotarpiu įdiegtą kokybės valdymo sistemą, šio fakto nepavyko nei išvengti, nei nustatyti. Tyrimo centre buvo įgyvendinta viena bendra kokybės valdymo sistema, t. y. už biologinio ekvivalentiškumo tyrimų metu atliekamus klinikinius bandymus ir bioanalizę buvo atsakingas kokybės užtikrinimo skyrius, kuris atsiskaitė vadovaujančiam tyrimo centro darbuotojui.

Kadangi ši kokybės valdymo sistema buvo taikoma visoms biologinio ekvivalentiškumo tyrimo dalims, ir buvo nustatyta ir tyrimo centras pripažino, kad sistema nebuvo veiksminga, ypač vertinant elektrokardiogramos (EKG) rodiklių stebėjimo duomenis, BfArM nusprendė, kad ši sistema yra netinkama ir kad negalima atmesti svarbių sistemos trūkumų kitose biologinio ekvivalentiškumo tyrimo srityse galimybės, net jei jie nebuvo nustatyti.

Todėl BfArM laikėsi nuomonės, kad nustatyti trūkumai turi įtakos duomenų (klinikinių bandymų ir bioanalizės), kurie surinkti tyrimo centre nuo pirmojo tyrimo pradžios 2013 m. kovo mėn. iki tos dienos, kai 2015 m. kovo mėn. atliktas patikrinimas, patikimumui, nes reikia daryti prielaidą, kad taikant tuo metu tyrimo centre veikusią kokybės valdymo sistemą, nebuvo nustatyti svarbūs trūkumai, kadangi taisomieji veiksmai ir prevencinės priemonės (TVPP) įgyvendintos tik po patikrinimo.

Atsižvelgdamas į pirmiau aprašytus faktus, BfArM nusprendė, kad būtina imtis veiksmų ES lygmeniu. 2016 m. kovo 8 d. BfArM pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetą (CHMP) įvertinti minėtų nustatytų faktų galimą poveikį paraiškų gauti registracijos pažymėjimą ir vaistinių preparatų, kurių registracijos pažymėjimai suteikti remiantis atitinkamais tyrimais, kurie atlikti tikrintame tyrimo centre 2013 m. kovo mėn.–2015 m. kovo mėn., naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti šių registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų, ar juos palikti galioti.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, 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 šalutinių 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 tai, kas išdėstyta pirmiau, vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu, nes negalima atmesti saugumo (toleravimo) ar veiksmingumo problemų galimybes.

Registruotojai argumentavo, kad apie jų vaistus surinkti farmakologinio budrumo duomenys neparodė jokių problemų, kurias būtų galima susieti su neesamu biologiniu ekvivalentiškumu, pvz., mažesnio veiksmingumo ar saugumo ir blogesnio toleravimo. Vis dėlto CHMP laikosi nuomonės, jog to, kad nebuvo nustatyta jokių farmakologinio budrumo signalų, nepakanka abejonėms išsklaidyti, nes neįrodyta, kad tokį signalą būtų galima nustatyti vykdant atitinkamą farmakologinio budrumo veiklą.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad visi TVPP, dėl kurių buvo sutarta po BfArM ir IGZ atlikto patikrinimo, buvo arba įgyvendinti (nustatytų itin svarbių pažeidimų atžvilgiu), arba buvo įsipareigota juos įgyvendinti (kitų nustatytų pažeidimų atžvilgiu). JK vaistų agentūros MHRA atlikto vėlesnio patikrinimo metu (2016 m. kovo mėn.) taip pat buvo nustatytas vienas itin svarbus pažeidimas ir du svarbūs pažeidimai, dėl kurių TVPP jau buvo sutarta su inspektorais. Nors „Alkem“ pritarė šiems TVPP ir įsipareigojo įgyvendinti juos po bendro atitikties GKP reikalavimams patikrinimo 2015 m. kovo mėn., tai, kad 2016 m. kovo mėn. antro patikrinimo metu MHRA nustatė atitinkamu laikotarpiu padarytų itin svarbių ir didelių pažeidimų, dar kartą patvirtina, kad su procedūra susijusiu laikotarpiu veikusi kokybės valdymo sistema neužtikrino optimalių rezultatų. Todėl, siekiant įrodyti preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, tyrimo centre surinktais duomenimis negalima pasikliauti.

Cefuroksimas

Su šia peržiūros procedūra susijusių preparatų, kurių sudėtyje yra cefuroksimo (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka ir Cefuroxime Ingen Pharma), biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam vaistiniam preparatui buvo įrodytas remiantis kitu biologinio ekvivalentiškumo tyrimu, kuris atliktas kitame tyrimo centre (tyrimas Nr. 0258-16, „Lambda therapeutic Research Inc.“). Įvertinęs kitą tyrimą, CHMP nusprendė, kad jis patvirtina šių vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistiniam preparatui Zinnat.

Riluzolas

Dėl su peržiūros procedūra susijusio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra riluzolo (Riluzole Alkem), registruotojas pateikė tam tikrus palyginamuosius tirpumo duomenis, teigdamas, kad, kadangi cefuroksimo ir riluzolo tirpumo daugelyje terpių charakteristikos yra panašios į referencinių preparatų, tikimybė, kad šie preparatai yra biologiškai ekvivalentiški, yra didelė. CHMP apsvairstė šiuos duomenis, tačiau išvados dėl biologinio ekvivalentiškumo negalima padaryti remiantis paprastu tirpumo charakteristikų palyginimu.

Registruotojas taip pat pateikė ekspertų ataskaitą, kurioje pakartotinai įvertintas „Alkem“ atliktas pirminis biologinio ekvivalentiškumo tyrimas ir prieita prie išvados, kad jokių su EKG duomenimis susijusių nukrypimų nuo normos nebuvo. Atsižvelgiant į patikrinimo rezultatus ir į išvadą, kad visa tyrimo centre veikusi kokybės valdymo sistema buvo neveiksminga, net jei nebuvo nustatyta jokių šio konkretaus tyrimo metu surinktų EKG duomenų nukrypimų nuo normos, nebuvo galima atmesti svarbių sistemos trūkumų kitose šio tyrimo dalyse galimybės, todėl negalima pasikliauti nė vienu šiuo tyrimo centre nuo 2013 m. kovo mėn. iki 2015 m. kovo mėn. surinktais duomenimis.

Be to, registruotojas pateikė duomenis, kuriais siekta įrodyti, kad JAV ir Australijoje įregistruoti referenciniai vaistiniai preparatai yra panašūs į ES įregistruotą referencinį vaistinį preparatą ir kad atlikus biologinio ekvivalentiškumo tyrimus, kurių metu aptiriamas riluzolo generinis preparatas buvo lyginamas su JAV ir Australijoje įregistruotais originaliais vaistais, prieita prie išvados, kad jie yra biologiškai ekvivalentiški, todėl labai tikėtina, kad šis preparatas taip pat yra biologiškai ekvivalentiškas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Registruotojo argumentai, įskaitant tyrimų su JAV ir Australijoje įregistruotais originaliais vaistais rezultatus, buvo apsvairstyti, tačiau pateikti duomenys nepatenkina reikalavimo įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, kaip reikalaujama pagal

Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnį. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad Riluzole Alkem biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam preparatui neįrodytas.

Ibuprofenas

Pareiškėjas, siekdamas gauti su peržiūros procedūra susijusio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ibuprofeno (Ibuprofen Orion), registracijos pažymėjimą, nepateikė kitų duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti jo biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Todėl jo biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui neįrodytas.

Išvados

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 šių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

Todėl CHMP rekomenduoja sustabdyti Riluzole Alkem registracijos pažymėjimo galiojimą.

Dėl paraiškos gauti Ibuprofen Orion registracijos pažymėjimą, CHMP laikosi nuomonės, kad pareiškėjas neįrodė šio vaisto biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, todėl ši paraiška gauti registracijos pažymėjimą šiuo metu neatitinka registracijos kriterijų.

Siekiant įrodyti Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka ir Cefuroxime Ingen Pharma biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, buvo pateikti kiti duomenys. Įvertinęs kitus duomenis, CHMP rekomenduoja palikti Cefuroxime Alkem ir Cefuroxime Krka registracijos pažymėjimus galioti, o dėl paraiškos gauti Cefuroxime Ingen Pharma registracijos pažymėjimą daro išvadą, kad pateikti kiti duomenys patvirtina šio vaisto biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, su kurių biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susiję klinikiniai bandymai ir (arba) bioanalizė buvo atlikti įmonėje „Alkem Laboratories Limited“ 2013 m. kovo mėn.–2015 m. kovo mėn., registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti jų registracijos pažymėjimus;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis ir informaciją, kurią pateikė rinkodaros teisės turėtojai registruotojai (pareiškėjai), taip pat informaciją, kurią pateikė „Alkem Laboratories“;
- komitetas priėjo prie išvados, kad informacija, kuria pagrįsti registracijos pažymėjimai ir paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra neteisingi, todėl toliau nurodytų vaistinių preparatų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimus naudos ir rizikos santykis yra neigiamas:
 - įregistruotų vaistinių preparatų, dėl kurių buvo pateikti kiti duomenys biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys, tačiau CHMP nusprendė, kad jų nepakanka biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas);
 - paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, dėl kurių kitų duomenų biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti ar biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiančių duomenų nepateikta (IB priedas);
- dėl į IA priedą įtrauktų registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, komitetas priėjo prie išvados, kad yra kitų duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti susijusių

vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui;

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 įrodyti (IB priedas), registracijos pažymėjimų galiojimą reikia sustabdyti, kadangi informacija, kuria remiantis suteikti 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, kai taikytina, sąlyga išdėstyta III priede;

- b. paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kuriose 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 (IB 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;
- c. vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas (IA priedas), registracijos pažymėjimus reikia palikti galiojanti, kadangi šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;
- d. vaistinių preparatų, kurių paraiškos gauti registracijos pažymėjimą įtrauktos į IA priedą, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas.

Nustatytos sustabdyto registracijos pažymėjimo galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos šios ataskaitos 4 skyriuje.