

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

Federalny Instytut Leków i Wyrobów Medycznych (BfArM), Niemcy, i Inspektorat Opieki Zdrowotnej (IGZ) Ministerstwa Zdrowia Holandii przeprowadziły wspólną inspekcję GCP w dniach 9–12 marca 2015 r. w Dziale Biorównoważności firmy Alkem Laboratories Limited, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad – 410 208, Indie (nr ref. inspekcji: BfArM: 2015 03 D / 2015\_05\_D, NL: VGR-1005124). Inspekcja objęła trzy badania biorównoważności, z których dwa wykonano w 2013 r., a jedno wykonano w 2014 r.

Wyniki powyższej inspekcji rodzą wątpliwości co do wiarygodności danych z badań biorównoważności przeprowadzonych w latach 2013 i 2014 w kontrolowanym ośrodku. W ośrodku dwukrotnie wystąpiło celowe zafałszowanie danych w trakcie dwóch różnych badań wykonanych w latach 2013 i 2014. System zarządzania jakością, który funkcjonował w ośrodku w tym okresie, nie zapobiegł tym zdarzeniom ani ich nie wykrył. W ośrodku był wdrożony jeden ogólny system zarządzania jakością, który obejmował dział zapewnienia jakości, który odpowiadał za kliniczne i bioanalityczne części badania i który podlegał dyrektorowi generalnemu placówki.

Ponieważ system zarządzania jakością obejmował wszystkie części badania i wykryto nieskuteczność systemu w szczególności w odniesieniu do monitorowania EKG, co zostało przyjęte do wiadomości przez ośrodek, BfArM uznał system za niewystarczający i nie można było wykluczyć poważnych uchybień w innych obszarach badania, nawet jeśli nie zostały wykryte.

Z tego względu BfArM uznał, że wpływa to na wiarygodność danych (klinicznych i bioanalitycznych) uzyskanych w ośrodku w okresie od początku pierwszego badania w marcu 2013 r. do daty przeprowadzenia inspekcji w marcu 2015 r., ponieważ należy założyć, że system zarządzania jakością w ośrodku nie mógł w międzyczasie wykryć tych krytycznych nieprawidłowości, ponieważ działania korygujące i zapobiegawcze (CAPA) zostały wdrożone dopiero po inspekcji.

W świetle opisanych powyżej okoliczności BfArM uznał, że istnieje konieczność podjęcia działań na poziomie UE. W dniu 8 marca 2016 r. BfArM wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwrócił się do CHMP o ocenę potencjalnego wpływu powyższych wyników na stosunek korzyści do ryzyka wniosków o dopuszczenie do obrotu i produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, których podstawę stanowiły odpowiednie badania przeprowadzone w kontrolowanym ośrodku w okresie od marca 2013 r. do marca 2015 r., oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Jeżeli nie ustalono biorównoważności, nie można ekstrapolować bezpieczeństwa ani skuteczności referencyjnego produktu leczniczego w UE na produkt odtwórczy, ponieważ mogą występować różnice pomiędzy obydwoma produktami leczniczymi w zakresie biodostępności substancji czynnej. Gdyby biodostępność produktu odtwórczego przewyższała biodostępność referencyjnego produktu leczniczego, skutkowałoby to większym od zamierzonego narażeniem pacjentów na substancję czynną, potencjalnie prowadząc do zwiększenia częstości występowania lub nasilenia działań niepożądanych. Gdyby biodostępność produktu odtwórczego była niższa od biodostępności referencyjnego produktu leczniczego, skutkowałoby to mniejszym od zamierzonego narażeniem pacjentów na substancję czynną, potencjalnie prowadząc do zmniejszenia skuteczności, opóźnienia lub nawet braku skuteczności terapeutycznej.

W świetle powyższego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych, w przypadku których nie potwierdzono biorównoważności, nie można uznać za korzystny, ponieważ nie można wykluczyć możliwości problemów z bezpieczeństwem/tolerancją lub skutecznością.

Podmioty odpowiedzialne argumentowały również, że dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące ich produktów leczniczych nie wskazywały na żadne problemy, które mogłyby wynikać z braku biorównoważności, takie jak zmniejszona skuteczność lub pogorszenie bezpieczeństwa i tolerancji. Jednak zdaniem CHMP niewykrycie żadnych sygnałów w toku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie jest wystarczające do uzyskania pewności, ponieważ nie ustalono, czy działania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii służą wykrywaniu takich sygnałów.

Podkreślono, że wszystkie CAPA uzgodnione po inspekcji BfArM/IGZ zostały albo wykonane (w przypadku spostrzeżeń krytycznych), albo zobowiązano się do ich wykonania (w przypadku innych spostrzeżeń). W wyniku późniejszej inspekcji przeprowadzonej przez MHRA (w marcu 2016 r.) dokonano również jednego krytycznego i 2 poważnych spostrzeżeń, w odniesieniu do których uzgodniono już z inspektorami CAPA. Chociaż firma Alkem wyraziła zgodę na CAPA i zobowiązała się do ich wdrożenia po wspólnej inspekcji GCP w marcu 2015 r., fakt, że w trakcie drugiej inspekcji w marcu 2016 r. przeprowadzonej przez MHRA uzyskano krytyczne spostrzeżenia w rozpatrywanym okresie, dodatkowo wykazuje, że system zarządzania jakością funkcjonujący w okresie objętym postępowaniem był niewystarczający. Z tego względu nie można opierać się na danych uzyskanych w ośrodku, aby ustalić biorównoważność produktów względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

#### Cefuroksym

W przypadku produktów zawierających cefuroksym, objętych niniejszym postępowaniem (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka i Cefuroxime Ingen Pharma), biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE została ustalona na podstawie alternatywnego badania biorównoważności przeprowadzonego w innej placówce (badanie 0258-16, Lambda Therapeutic Research Inc.). Po przeprowadzeniu oceny alternatywnego badania CHMP uznał, że potwierdza ono biorównoważność tych produktów leczniczych względem referencyjnego produktu leczniczego Zinnat.

#### Riluzol

W przypadku produktów zawierających riluzol, objętych niniejszym postępowaniem (Riluzole Alkem), podmiot odpowiedzialny dostarczył dane porównawcze dotyczące uwalniania substancji czynnej, na podstawie których stwierdził, że ponieważ profile uwalniania substancji czynnej w szeregu różnych ośrodków cefuroksymu i riluzolu są podobne do odpowiednich profili produktów referencyjnych, istnieje wysokie prawdopodobieństwo biorównoważności produktów. CHMP rozważył te dane, jednak nie można wyciągnąć wniosku co do biorównoważności na podstawie prostego porównania profili uwalniania substancji czynnej.

Podmiot odpowiedzialny przedłożył również raport eksperta z ponowną oceną pierwotnego badania biorównoważności przeprowadzonego przez firmę Alkem, w którym wyciągnięto wniosek, że nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości, jeśli chodzi o dane EKG. W uwagi na wyniki inspekcji i wniosek, że istniała nieskuteczność ogólnego systemu zarządzania jakością funkcjonującego w ośrodku, nawet jeśli dane EKG w przypadku tego konkretnego badania nie wykazywały nieprawidłowości, nie można było wykluczyć poważnych uchybień w innych częściach badania i nie można polegać na wszystkich danych uzyskanych w ośrodku w okresie od marca 2013 r. do marca 2015 r.

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przedstawił dane wykazujące, że referencyjne produkty lecznicze w USA i Australii są podobne do referencyjnego produktu leczniczego w UE i że w badaniach biorównoważności porównujących rozpatrywany produkt odtwórczy zawierający riluzol z oryginalnymi produktami amerykańskimi i australijskimi stwierdzono ich biorównoważność, w związku z czym jest bardzo prawdopodobne, że produkt jest również biorównoważny względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

Argumenty podmiotu odpowiedzialnego, w tym wyniki badań z użyciem oryginalnych leków z USA i Australii, zostały rozpatrzone, jednak przedłożone dane nie spełniają wymogu wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, co jest wymagane w art. 10 dyrektywy 2001/83/WE. Z tego względu CHMP doszedł do wniosku, że nie ustalono biorównoważności produktu Riluzol Alkem względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

#### Ibuprofen

Wnioskodawca wnioskujący o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego zawierającego ibuprofen, objętego niniejszym postępowaniem (Ibuprofen Orion), nie przedłożył alternatywnych danych do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE. Z tego względu nie ustalono biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

#### Wnioski

W przypadku braku wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE nie można uznać za spełnione wymagań art. 10 dyrektywy 2001/83/WE, nie można potwierdzić skuteczności i bezpieczeństwa rozpatrywanych produktów leczniczych, a w konsekwencji nie można uznać za korzystny stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych.

Z tego względu CHMP zaleca zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Riluzole Alkem.

Jeśli chodzi o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Ibuprofen Orion, CHMP uważa, że wnioskodawca nie ustalił biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, w związku z czym wniosek o dopuszczenie do obrotu nie spełnia obecnie kryteriów dopuszczenia.

Zostały przedłożone alternatywne dane w celu wykazania biorównoważności produktów Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka i Cefuroxime Ingen Pharma względem referencyjnego produktu leczniczego w UE. Po przeprowadzeniu oceny alternatywnych danych CHMP zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów Cefuroxime Alkem i Cefuroxime Krka oraz stwierdza, że jeśli chodzi o wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu Cefuroxime Ingen Pharma, wykazano biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE z użyciem alternatywnych danych.

#### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wniosków o dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych, w przypadku których części kliniczne i/lub bioanalityczne badań biorównoważności zostały przeprowadzone w firmie Alkem Laboratories Limited w okresie od marca 2013 r. do marca 2015 r.;
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane i informacje przedłożone przez podmioty odpowiedzialne/wnioskodawców, jak również informacje przedłożone przez firmę Alkem Laboratories;
- Komitet doszedł do wniosku, że dane będące podstawą wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu/złożenia wniosków o dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe i stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za niekorzystny w przypadku:
  - dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, dla których przedłożono wyniki badań biorównoważności lub uzasadnienie, jednak dane te zostały uznane przez CHMP za

niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE (załącznik IB);

- wniosków o dopuszczenie do obrotu, w odniesieniu do których nie złożono alternatywnych wyników badań biorównoważności lub alternatywnego uzasadnienia (załącznik IB);
- Komitet doszedł do wniosku, że w przypadku zarówno pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jak i wniosków o dopuszczenie do obrotu, o których mowa w załączniku IA, istniały alternatywne dane pozwalające na ustalenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE;

w związku z tym, zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP doszedł do wniosku, że:

- a. należy zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których nie przedłożono wyników badań biorównoważności ani uzasadnienia lub dane te zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE (załącznik IB), jako że dane stanowiące podstawę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka odnoszący się do tych pozwoleń nie jest korzystny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w załączniku III, stosownie do przypadku.

- b. wnioski o dopuszczenie do obrotu, dla których nie przedłożono wyników badań biorównoważności ani uzasadnienia lub dane te zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE (załącznik IB), nie spełniają kryteriów dopuszczenia, jako że dane stanowiące podstawę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka dotyczący tych pozwoleń nie jest korzystny zgodnie z art. 26 dyrektywy 2001/83/WE.
- c. należy utrzymać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których ustalono biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE (załącznik IA), ponieważ stosunek korzyści do ryzyka dotyczący tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu został uznany za korzystny.
- d. ustalono biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w przypadku wniosków o dopuszczenie do obrotu wymienionych w załączniku IA.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w punkcie 4 niniejszego raportu.