

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe**

## **Wnioski naukowe**

W okresie od 29 września 2015 r. do 9 października 2015 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) przeprowadziła kontrolę przestrzegania zasad dobrej praktyki klinicznej (Good Clinical Practice, GCP) w przedsiębiorstwie bioanalitycznym Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Indie.

Kontrola wykazała istotne przypadki wykroczeń, w tym zamieniania i modyfikowania próbek od uczestników badania. Opisane wyniki tej kontroli podają w poważną wątpliwość wiarygodność danych pochodzących z badań biorównoważności (części klinicznej i bioanalitycznej), powstałych w tej lokalizacji. Z tego powodu FDA stwierdziła, że badania kliniczne i bioanalityczne prowadzone przez Semler Research Private Limited w Bangalore w Indiach nie mogą być akceptowane ze względu na wątpliwości dotyczące integralności danych<sup>1</sup>.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) również przeprowadziła kontrolę tego samego obiektu klinicznego firmy Semler, znajdującego się pod adresem PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indie, w okresie od 27 do 31 stycznia 2015 r., a następnie kolejną kontrolę w okresie od 2 do 5 grudnia 2015 r., w celu sprawdzenia przestrzegania zasad GLP i GCP. Kontrole te wykazały kluczowe i poważne nieprawidłowości, które doprowadziły do publikacji przez WHO adnotacji o zastrzeżeniach<sup>2</sup>. WHO uznała, że wyniki wskazują na istnienie ogólnych lub systematycznych odchyień od ogólnie akceptowanych standardów dotyczących jakości, których nie można przypisać jednej czy dwóm osobom, pracującym poza systemem zarządzania jakością. Na tej podstawie zespół prowadzący wstępną kwalifikację (pre-qualification team, PQT) w WHO zalecił natychmiastowe zaprzestanie składania jakiegokolwiek dokumentacji opartej w całości lub częściowo na wkładzie firmy Semler do czasu zweryfikowania i zadowalającego rozwiązania istniejących problemów.

Wyniki kontroli przeprowadzonych przez FDA i WHO są źródłem poważnych wątpliwości dotyczących prawidłowości systemu zarządzania jakością w tych lokalizacjach, a w efekcie wiarygodności danych przedstawionych we wnioskach o dopuszczenie do obrotu składanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE).

W obliczu opisanych powyżej faktów oraz konieczności ochrony zdrowia publicznego w UE, Zjednoczone Królestwo, Niemcy, Hiszpania, Holandia i Dania uznały, że w interesie Unii leży skierowanie tej sprawy do CHMP i zwrócenie się o ocenę wpływu wymienionych powyżej faktów na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów medycznych, które zostały dopuszczone do obrotu przez państwa członkowskie na podstawie istotnych badań przeprowadzonych w tych lokalizacjach, a także dla wniosków o dopuszczenie do obrotu (marketing authorisation applications, MMA) oczekujących na rozpatrzenie.

Wniosek do CHMP odnosił się w szczególności do wyrażenia zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE opinii co do tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Wyniki kontroli przeprowadzonych przez FDA i WHO spowodowały pojawienie się poważnych wątpliwości dotyczących prawidłowości systemu zarządzania jakością w lokalizacjach Semler JP Nagar i Sakar Nagar. Dane pochodzące z wszystkich badań biorównoważności, przeprowadzonych w Semler Research Private Limited w Bangalore w Indiach, przedstawione właściwym organom w celu wykazania

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

<sup>2</sup> [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/NOC/2016/NOC\\_Semler12April2016.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf)

biorównoważności produktów medycznych z produktem źródłowym, uznano za niewiarygodne. Oznacza to, że nie ustalono biorównoważności tych produktów.

Dla produktu medycznego dopuszczonego do obrotu albo dla wniosku o dopuszczenie do obrotu na podstawie art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE z późn. zm. biorównoważność stanowi kluczowy czynnik dla uznania, że skuteczność i bezpieczeństwo są podobne do produktu referencyjnego.

Jeżeli nie ustalono biorównoważności, nie można ekstrapolować bezpieczeństwa ani skuteczności referencyjnego produktu leczniczego w UE na produkt odtwórczy, ponieważ mogą występować różnice pomiędzy obydwojema 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.

Zatem dla produktów dopuszczonych lub oczekujących na dopuszczenie do obrotu w oparciu o dane powstałe w firmie Semler nie ustalono biorównoważności i nie można uznać stosunku korzyści do ryzyka za korzystny, ponieważ nie można wykluczyć możliwości występowania problemów związanych z bezpieczeństwem/tolerancją lub skutecznością.

We własnym dochodzeniu i analizie badań, których dotyczyła kontrola FDA, a także poszukując samodzielnie podobnych nieprawidłowości lub schematów w innych badaniach, firma Semler nie znalazła jednoznacznych dowodów nieprawidłowego postępowania z danymi, zamieniania ani rozcieńczania. Zaproponowano albo już podjęto pewną liczbę działań naprawczych i profilaktycznych (corrective and preventive actions, CAPA) w celu rozwiązania problemów zidentyfikowanych w ramach kontroli FDA i WHO.

Mimo to żadne CAPA wdrożone po kontroli FDA i WHO nie mogą wstecznie skorygować nieprawidłowości systemu jakości zaobserwowanych podczas tych dwóch kontroli. Dlatego istnieje konieczność ustalenia biorównoważności produktów, których dotyczy ta procedura, przy użyciu alternatywnych danych.

Dla produktów, dla których nie są dostępne żadne alternatywne dane, umożliwiające ustalenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, główne argumenty wysunięte przez podmioty odpowiedzialne/wnioskodawców były następujące:

- Ponowna analiza i audyt danych dla konkretnych badań nie wskazały na nieprawidłowości. Wobec nieprawidłowości działania systemu zarządzania jakością w tych lokalizacjach wyniki i kontrola integralności danych pochodzących z poszczególnych badań przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczą dla uznania badań biorównoważności prowadzonych w Semler Research Center za możliwą do zaakceptowania podstawę dopuszczenia do obrotu.
- W niektórych przypadkach podmioty odpowiedzialne wskazały, że firma Semler prowadziła wyłącznie część badań, natomiast pozostałe działania były prowadzone w innym ośrodku. Nie zmienia to faktu, że wszelkie dane powstające w firmie Semler uznano za niewiarygodne, dlatego nie można ich wykorzystywać w celu wykazania biorównoważności.
- Dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące konkretnych produktów objętych tą procedurą nie wskazywały na żadne problemy, które mogłyby wynikać z braku biorównoważności, takie jak zmniejszona skuteczność lub pogorszenie parametrów bezpieczeństwa i tolerancji leku. Działania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem

farmakoterapii mogą jednak nie wystarczać do wykrycia sygnałów dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa i tolerancji. Z tego względu według CHMP brak sygnałów pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie stanowi dostatecznej gwarancji pozwalającej wnioskować o korzystnym stosunku korzyści do ryzyka wobec braku wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

- W niektórych przypadkach wskazano, że produkty zawierające określone substancje czynne mogły spełniać warunki umożliwiające odstępianie od badań biorównoważności in vivo (biowaiver). Podmioty odpowiedzialne/wnioskodawcy nie złożyli jednak formalnego wniosku ani nie udostępnili szczegółowych informacji, niezbędnych do oceny stosowności zastosowania koncepcji biowaiver.
- Dla niektórych produktów mogą być dostępne wyniki badań biorównoważności z wykorzystaniem produktów niebędących referencyjnymi produktami leczniczymi w UE. Zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE dane te nie mogą być zaakceptowane jako potwierdzenie korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktów objętych tym postępowaniem ani nie mogą zastąpić wymogu wykazania biorównoważności pomiędzy produktem badanym a odpowiednim produktem referencyjnym w UE.

Dostarczono alternatywne dane wykazujące biorównoważność produktów leczniczych zawierających abakawir/lamiwudynę względem referencyjnego produktu leczniczego w UE. Po przeprowadzeniu oceny alternatywnych danych CHMP zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających abakawir/lamiwudynę (załącznik IA) oraz stwierdza, że jeśli chodzi o wnioski o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających abakawir/lamiwudynę, wykazano biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE z użyciem alternatywnych danych.

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 ustalić 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 dla wszystkich pozostałych produktów leczniczych objętych niniejszą procedurą arbitrażu (załącznik IB), ponieważ nie wykazano biorównoważności względem referencyjnych produktów leczniczych w UE. Komitet zaleca zawieszenie tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (załącznik IB), chyba że właściwe organy narodowe uznają, że dany produkt leczniczy ma krytyczne znaczenie. W przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego o krytycznym znaczeniu zawieszenie pozwolenia może zostać odroczone w stosownym państwie członkowskim UE na okres nie dłuższy niż dwadzieścia cztery miesiące od daty decyzji Komisji. Jeżeli w tym okresie państwo członkowskie UE uzna, że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszane.

W przypadku produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie UE podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji.

Dopuszczony do obrotu produkt leczniczy wymieniony w załączniku IB może być uznany za krytyczny przez państwo członkowskie UE w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, uwzględniającą dostępność odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim i, w stosownych przypadkach, charakter danej choroby.

Jeśli chodzi o wszystkie pozostałe wnioski o dopuszczenie do obrotu (załącznik IB), CHMP uważa, że wnioskodawcy nie przedłożyli informacji pozwalających na ustalenie biorównoważności względem

referencyjnego produktu leczniczego w UE, w związku z czym wnioski o dopuszczenie do obrotu nie spełniają obecnie kryteriów dopuszczenia.

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

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącym 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 Semler w Bangalore w Indiach;
- Komitet rozpatrzył dostępne dane i informacje przedłożone przez podmioty odpowiedzialne/wnioskodawców, jak również informacje przedłożone przez firmę Semler Research Centre Private Ltd;
- 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 i wniosków o dopuszczenie do obrotu, dla których przedłożono alternatywne 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);
  - dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych i wniosków o dopuszczenie do obrotu, w odniesieniu do których nie złożono alternatywnych wyników badań biorównoważności lub 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 dotyczący tych pozwoleń uznano za niekorzystny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

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

Niektóre z tych dopuszczonych produktów leczniczych mogą być uznane za krytyczne przez poszczególne państwa członkowskie UE w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, uwzględniającą dostępność odpowiednich alternatywnych produktów medycznych w danym państwie członkowskim i, w stosownych przypadkach, charakter danej choroby. Jeżeli w oparciu o te kryteria właściwe organy narodowe państw członkowskich UE uznają, że produkt medyczny ma znaczenie krytyczne, zawieszenie stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zostać odroczone na okres, który został uznany za krytyczny dla danego produktu leczniczego. Okres odroczenia nie może być dłuższy niż dwadzieścia cztery miesiące od daty decyzji Komisji. Jeżeli w tym okresie państwo członkowskie UE uzna, że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszono. W przypadku produktów leczniczych uznanych za

krytyczne przez państwa członkowskie UE podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji.

- 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 uznano za niekorzystny 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.