

**Príloha II**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

V dňoch 29. septembra 2015 – 9. októbra 2015 vykonal Americký úrad pre potraviny a lieky (FDA) kontrolu správnej klinickej praxe v bioanalytickom zariadení Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15<sup>th</sup> Cross, 1st Phase, J. P. Nagar, Bangalore – 560 078 v Indii.

Pri kontrole boli odhalené závažné nedostatky vrátane nahradenia vzoriek pacientov štúdie a manipulácie so vzorkami. Zistenia nahlásené počas tejto kontroly vážne spochybnili spoľahlivosť údajov zo štúdií biologickej rovnocennosti (klinickú a bioanalytickú časť) vygenerovaných na mieste. Úrad FDA preto dospel k záveru, že klinické a bioanalytické štúdie vykonané spoločnosťou Semler Research Private Limited v Bangalore v Indii nie sú prijateľné vzhľadom na výhrady týkajúce sa úplnosti údajov<sup>1</sup>.

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) tiež vykonala v dňoch 27. – 31. januára 2015 kontrolu v tom istom bioanalytickom zariadení a v klinickom zariadení spoločnosti Semler, ktoré sa nachádza na PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092 v Karnatake v Indii a vykonala aj následnú kontrolu v dňoch 2. – 5. decembra 2015 na overenie dodržiavania zásad správnej laboratórnej praxe a správnej klinickej praxe. Pri týchto kontrolách boli odhalené kritické a závažné nedostatky, čo viedlo k uverejneniu výhrad Svetovej zdravotníckej organizácie<sup>2</sup>. Svetová zdravotnícka organizácia dospela k záveru, že zo zistení vyplýva existencia všeobecnej alebo systematickej odchýlky od bežne akceptovaných noriem kvality, ktoré sa nemôžu pripísať jednej alebo dvom osobám pracujúcim mimo systému riadenia kvality. Kvalifikačný tím (PQT) Svetovej zdravotníckej organizácie preto odporučil okamžite zastaviť všetky predloženia dokumentácií, ktoré sa celkovo alebo čiastočne odvolávajú na údaje spoločnosti Semler, kým sa základné otázky neoveria a primerane nevyriešia.

Zistenia z kontrol úradu FDA a Svetovej zdravotníckej organizácie vyvolávajú závažné výhrady týkajúce sa vhodnosti systému riadenia kvality na týchto miestach, a tým aj spoľahlivosť údajov predložených v žiadostiach o povolenia na uvedenie na trh v členských štátoch Európskej únie (EÚ).

Vzhľadom na opísané zistenia a vzhľadom na nevyhnutnosť chrániť verejné zdravie v EÚ Spojené kráľovstvo, Nemecko, Španielsko, Holandsko a Dánsko usúdili, že v záujme Únie je predložiť túto záležitosť výboru CHMP a požiadať ho, aby posúdil vplyv uvedených zistení na pomer prínosu a rizika liekov, ktoré boli povolené v členských štátoch na základe príslušných skúšaní vykonaných na týchto miestach, ako aj liekov, pre ktoré sú predložené žiadosti o povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP bol konkrétne požiadaný, aby vydal stanovisko podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v súvislosti s tým, či sa majú povolenia na uvedenie týchto liekov na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Zistenia z kontrol úradu FDA a Svetovej zdravotníckej organizácie vyvolávajú závažné výhrady týkajúce sa vhodnosti systému riadenia kvality zavedeného na miestach Semler JP Nagar a Sakar Nagar. Údaje zo všetkých štúdií biologickej rovnocennosti vykonaných v spoločnosti Semler Research Private Limited v Bangalore v Indii a predložených príslušným orgánom na preukázanie biologickej rovnocennosti liekov s pôvodným liekom sa považujú za nespoľahlivé. Preto nie je stanovená biologická rovnocennosť pre tieto lieky.

V prípade lieku s povolením na uvedenie na trh alebo so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES v znení zmien je biologická rovnocennosť rozhodujúca na vyvodenie záveru, že účinnosť a bezpečnosť sú podobné ako v prípade referenčného lieku.

<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)

Keď nie je stanovená biologická rovnocennosť, bezpečnosť a účinnosť nemôžu byť extrapolované z referenčného lieku povoleného v EÚ na generický liek, keďže biologická dostupnosť účinnej látky u týchto dvoch liekov môže byť odlišná. Ak je biologická dostupnosť generického lieku vyššia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, môže to viesť k vyššiemu vystaveniu ako je plánované vystavenie pacientov účinnej látke, výsledkom čoho môže byť potenciálne zvýšenie výskytu alebo závažnosti nežiaducich účinkov. Ak je biologická dostupnosť generického lieku nižšia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, môže to viesť k nižšiemu vystaveniu ako je plánované vystavenie pacientov účinnej látke, výsledkom čoho môže byť potenciálne zníženie účinnosti, oneskorený alebo dokonca žiadny terapeutický účinok.

Preto v prípade liekov, ktoré sú buď povolené, alebo pre ktoré je predložená žiadosť o povolenie na uvedenie na trh na základe údajov vygenerovaných na mieste Semler, nie je stanovená biologická rovnocennosť a pomer prínosu a rizika sa nemôže považovať za pozitívny, keďže nemožno vylúčiť problémy s bezpečnosťou/so znášanlivosťou alebo s účinnosťou.

Podľa výskumu a analýzy štúdií, voči ktorým sú na základe kontroly FDA výhrady, a tiež podľa výskumu z hľadiska podobných anomálií alebo vzorcov v iných štúdiách spoločnosť Semler nezistila presvedčivé dôkazy o nevhodnej manipulácii s údajmi, ani o nahradení či skreslení údajov. Navrhlo sa niekoľko nápravných a preventívnych opatrení, prípadne sa už vykonávajú, na vyriešenie zistení kontrol úradu FDA a Svetovej zdravotníckej organizácie.

Nápravnými a preventívnymi opatreniami vykonávanými po kontrolách úradu FDA a Svetovej zdravotníckej organizácie sa však nemôžu retrospektívne napraviť nedostatky v systéme riadenia kvality zistené počas týchto dvoch kontrol. Biologická rovnocennosť liekov, ktorých sa toto konanie týka, sa preto musí stanoviť pomocou alternatívnych údajov.

Pre lieky, v prípade ktorých nie sú k dispozícii žiadne alternatívne údaje na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ, hlavné argumenty, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh/žiadatelia, boli takéto:

- Opätovná analýza a audity údajov pre konkrétne štúdie nepreukázali žiadne odchýlky. Vzhľadom na nedostatky systému riadenia kvality zavedeného na miestach, výsledky a kontroly úplnosti údajov z jednotlivých štúdií, ktoré zistili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, nie sú štúdie biologickej rovnocennosti vykonané vo výskumnom centre spoločnosti Semler prijateľné ako základ pre povolenie na uvedenie na trh.
- V niektorých prípadoch držiteľia povolenia na uvedenie na trh poukázali na to, že v spoločnosti Semler boli vykonané len určité časti štúdie a ostatné úlohy boli vykonané na inom mieste. To však nič nemení na skutočnosti, že všetky údaje vygenerované na mieste spoločnosti Semler sa považujú za nespoľahlivé, a preto sa nemôžu použiť na preukázanie biologickej rovnocennosti.
- Farmakovigilančné údaje o konkrétnych liekoch zahrnutých do tohto konania nenaznačujú žiadne problémy, ktoré by sa mohli pripísať neprítomnosti biologickej rovnocennosti, ako je znížená účinnosť alebo zhoršená bezpečnosť a znášanlivosť. Na základe farmakovigilančných činností sa však nemusí zistiť určitý signál, pokiaľ ide o účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť, a výbor CHMP preto dospel k názoru, že neprítomnosť akéhokoľvek farmakovigilančného signálu neposkytuje dostatočné uistenie na vyvodenie záveru o pozitívnom pomere prínosu a rizika, keď sa nepreukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ.
- V niektorých prípadoch sa poukázalo na to, že v prípade liekov obsahujúcich určité účinné látky sa môže upustiť od vykonania štúdií biologickej rovnocennosti. Nebola však predložená žiadna formálna žiadosť a držiteľia povolenia na uvedenie na trh/žiadatelia nesprístupnili podrobné

informácie potrebné na posúdenie vhodnosti upustenia od vykonania štúdií biologickej rovnocennosti.

- V prípade niektorých liekov môžu byť k dispozícii výsledky z údajov o biologickej rovnocennosti na základe referenčných liekov povolených mimo EÚ. Podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES nie sú tieto údaje prijateľné na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika príslušných liekov a nemôžu nahradiť požiadavku preukázať biologickú rovnocennosť medzi testovaným liekom a vhodným referenčným liekom povoleným v EÚ.

Boli predložené alternatívne údaje na preukázanie biologickej rovnocennosti liekov obsahujúcich abakavir/lamivudín s referenčným liekom povoleným v EÚ. Výbor CHMP posúdil alternatívne údaje a odporučil zachovať povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce abakavir/lamivudín (príloha IA) a v súvislosti so žiadosťami o povolenie na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce abakavir/lamivudín dospel k záveru, že na základe alternatívnych údajov sa preukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Keď sa nepreukáže biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, požiadavky článku 10 smernice 2001/83/ES sa nemôžu považovať za splnené, účinnosť a bezpečnosť dotknutých liekov nemôže byť stanovená, a preto sa pomer prínosu a rizika týchto liekov nemôže považovať za pozitívny. Výbor CHMP preto odporúča pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre všetky ostatné lieky, ktorých sa tento postup pri predložení podnetu týka (príloha IB), keďže sa nepreukázala biologická rovnocennosť s referenčnými liekmi povolenými v EÚ. Výbor preto odporúča pozastaviť tieto povolenia na uvedenie na trh (príloha IB), ak príslušné vnútroštátne orgány nepovažujú liek za dôležitý. Pokiaľ ide o povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre liek, ktorý sa považuje za dôležitý, pozastavenie sa môže v príslušnom členskom štáte (členských štátoch) EÚ odložiť na obdobie, ktoré neprekročí dvadsaťštyri mesiacov od rozhodnutia Komisie. Ak by členský štát (členské štáty) EÚ počas tohto obdobia už nepovažoval liek za dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia na uvedenie na trh bude platné.

Pre tieto lieky, ktoré členské štáty EÚ považujú za dôležité, držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložia uskutočnenú štúdiu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ do dvanástich mesiacov od rozhodnutia Komisie.

Povolený liek uvedený v prílohe IB môže členský štát (môžu členské štáty) EÚ považovať za dôležitý na základe vyhodnotenia potenciálnej nenaplnenej zdravotnej potreby lieku, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (príslušných členských štátoch) EÚ a v prípade potreby tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené.

Pokiaľ ide o všetky ďalšie žiadosti o povolenie na uvedenie na trh (príloha IB), výbor CHMP usúdil, že žiadatelia nepredložili informácie, ktoré umožňujú stanoviť biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, a preto žiadosti o povolenie na uvedenie na trh v súčasnosti nespĺňajú kritériá na povolenie.

#### **Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP**

Keďže

- výbor CHMP vzal na vedomie konanie podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre povolenia na uvedenie na trh a pre žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre lieky, s ktorými sa uskutočnila klinická a/alebo bioanalytická časť štúdií biologickej rovnocennosti na mieste Semler v Bangalore v Indii,
- výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a informácie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh/žadatelia, ako aj informácie, ktoré predložila spoločnosť Semler Research Centre Private Ltd,

- výbor CHMP dospel k záveru, že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh/žiadosť o povolenie na uvedenie na trh nie sú správne a že pomer prínosu a rizika sa považuje za nepriaznivý pre:
  - povolené lieky a žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, v prípade ktorých boli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, ale výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB),
  - povolené lieky a žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, v prípade ktorých neboli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie (príloha IB).
- Výbor CHMP dospel k záveru, že v prípade povolení na uvedenie na trh aj v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh uvedených v prílohe IA sú k dispozícii alternatívne údaje na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Výbor preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES dospel k záveru, že:

- a. Povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo ich výbor CHMP považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB), sa majú pozastaviť, keďže údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za nepriaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/EC.

Podmienka na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh je uvedená v prílohe III.

Niektoré z týchto povolených liekov môžu jednotlivé členské štáty EÚ považovať za dôležité na základe vyhodnotenia potenciálnej nenaplnenej zdravotnej potreby lieku, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (príslušných členských štátoch) EÚ a v prípade potreby tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené. Keď na základe týchto kritérií príslušné vnútroštátne orgány členských štátov EÚ usúdia, že liek je dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (príslušných povolení) na uvedenie na trh môže byť odložené na obdobie, počas ktorého sa liek považuje za dôležitý. Toto obdobie odkladu nemá prekročiť dvadsaťštyri mesiacov od rozhodnutia Komisie. Ak by členský štát (členské štáty) EÚ počas tohto obdobia už nepovažoval liek za dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (príslušných povolení) na uvedenie na trh bude platné. Pre tieto lieky, ktoré členský štát (členské štáty) EÚ považuje za dôležité, držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložia uskutočnenú štúdiu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ do dvanástich mesiacov od rozhodnutia Komisie.

- b. Žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo ich výbor CHMP považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB) nespĺňajú kritériá na povolenie, keďže údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za nepriaznivý podľa článku 26 smernice 2001/83/ES.
- c. Povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých bola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IA), sa majú zachovať, keďže pomer prínosu a rizika pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za priaznivý.
- d. Biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ bola stanovená v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh uvedených v prílohe IA.