

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

За да се направи заключение, че ефикасността и безопасността са сходни с тези на референтния лекарствен продукт за лекарствен продукт с разрешение за употреба или заявление за разрешаване за употреба съгласно член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО, е необходимо проучване за биоеквивалентност (БЕ).

Micro Therapeutic Research Labs Ltd е Договорна изследователска организация (CRO), която провежда аналитичните и клинични части на проучванията за биоеквивалентност, някои от които са използвани в подкрепа на заявленията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти в ЕС.

През февруари 2016 г., след инспекции за проверка на съответствието с Добрата клинична практика (GCP), извършени от Федералната служба за безопасност в здравеопазването на Австрия (BASG) и Инспектората по здравеопазване на Нидерландия (IGZ), са установени критични констатации в Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Ченай, Индия.

В допълнение е прегледано проучване, проведено в центъра Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd в Коимбаторе. Същите разпоредби следват и за центровете Ченай и Коимбаторе.

С оглед на критичните констатации от инспекциите и необходимостта от опазване на общественото здраве в ЕС, няколко държави членки считат, че е в интерес на Съюза въпросът да бъде отнесен до CHMP и да се поиска той да оцени въздействието на горепосочените констатации върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, разрешени за употреба от държавите членки въз основа на съответни изпитвания, проведени в тези центрове между юни 2012 г. и юни 2016 г., а също и върху подадените заявления за разрешаване за употреба (МАЗ), които включват такива проучвания.

По-специално CHMP беше сезиран да даде становището си съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО дали разрешенията за употреба на тези продукти трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или отменени и дали заявленията за разрешаване за употреба трябва да бъдат одобрени.

Цялостно обобщение на научната оценка

Резултатите от инспекциите на Австрия и Нидерландия повдигат сериозни опасения, свързани с пригодността на системата за управление на качеството, прилагана в Micro Therapeutics Research Ltd, Индия. Данните от проучванията за биоеквивалентност, подадени до компетентните органи, за да се демонстрира биоеквивалентността на лекарствените продукти с първоизточника им, се считат за ненадеждни. Следователно за тези продукти не се установява биоеквивалентност.

Въз основа на представените данни по време на процедурата относно лекарствените продукти Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg и 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg филмирани таблетки; Memantine Pharmascope 10 mg и 20 mg; Memantine DAWA 10 mg и 20 mg; Morysa 10 mg и 20 mg - SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg и 5 mg таблетки, CHMP заключава, че биоеквивалентността е доказана по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС и препоръчва запазване на тези разрешения за употреба. За заявленията за разрешаване за употреба на Hydrokortison Alternova (Orifarm) и Hydrokortison BBS, CHMP заключи, че държавата членка (държавите членки) ще трябва да прецени(ят) дали връзката между предлагания продукт и лекарствените продукти, описани в литературата в съответствие с приложение I към Директива 2001/83/ЕО, е установена в достатъчна степен, тъй като заявленията се отнасят до член 10а от Директива 2001/83/ЕО („Добре установена употреба“).

В отсъствието на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на член 10 от Директива 2001/83/ЕО, ефикасността и безопасността на засегнатите лекарствени продукти не може да се установи и поради това съотношението полза/риск не може да се счита за положително. Затова CHMP препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба на всички останали лекарствени продукти, засегнати от тази процедура по сезиране, тъй като не е демонстрирана биоеквивалентност спрямо референтните лекарствени продукти в ЕС.

Освен това, Комитетът препоръчва засегнатите разрешения за употреба да бъдат временно спрени, докато лекарственият продукт се счита за критичен от съответните национални компетентни органи.

Разрешен за употреба лекарствен продукт може да се счита за критичен от държавите — членки на ЕС въз основа на оценката на потенциалната незадоволена медицинска нужда, като се взема предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответните държави — членки на ЕС и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува.

За разрешения за употреба на лекарствен продукт, считан за критичен, временното спиране може да бъде отложено в съответните държави — членки на ЕС за период, който не трябва да надвишава двадесет и четири (24) месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите членки) на ЕС счита(т), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, се прилага спиране на временното разрешение за употреба.

За всички останали заявления за разрешаване за употреба CHMP счита, че заявителите не са подали информация, която позволява да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, и поради това заявленията за разрешаване за употреба към момента не отговарят на критериите за разрешаване.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът е взел под внимание процедурата съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО за разрешенията за употреба и заявленията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти, за които клиничните и/или биоаналитичните части на проучванията за биоеквивалентност са проведени в Micro Therapeutic Research Labs Limited в периода между юни 2012 г. и юни 2016 г.;
- Комитетът преразглежда всички налични данни и информацията, предоставена от ПРУ/заявителите, както и информацията, предоставена от Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- Комитетът заключи, че подробните данни, в подкрепа на разрешенията за употреба и заявленията за разрешаване за употреба, са неверни и че съотношението полза/риск се счита за неблагоприятно за:
 - разрешени за употреба лекарствени продукти, за които са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност, но същите са сметени от CHMP като недостатъчни, за да установят биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС;
 - Заявления за разрешаване за употреба, за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност.

- Комитетът стигна до заключението, че както за разрешенията за употреба, така и за заявленията за разрешаване за употреба, когато има алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, съотношението полза/риск се счита за благоприятно.

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

- а. Разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са счетени за недостатъчни от СНМР, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС, трябва да бъдат временно 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.

Някои от тези разрешени за употреба лекарствени продукти може да се считат за критични от отделните държави — членки на ЕС по отношение на оценката на потенциалната незадоволена медицинска нужда, като се взема предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава — членка (държави — членки) на ЕС и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува. Когато въз основа на тези критерии съответните национални компетентни органи на държавите — членки на ЕС считат, че даден лекарствен продукт е критичен, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба може да се отложи за периода, за който лекарственият продукт се счита за критичен. Този период на отлагане не трябва да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите — членки) на ЕС счита(т), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба се прилага. За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията притежателите на разрешения за употреба трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

За да се отмени временното спиране на разрешенията за употреба, притежателят на разрешението за употреба следва да представи данни за биоеквивалентност спрямо валиден референтен лекарствен продукт в ЕС въз основа на подходящи данни в съответствие с изискванията на член 10 от Директива 2001/83/ЕО (напр. проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС).

- б. Заявленията за разрешаване за употреба, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или същите са счетени от СНМР за недостатъчни да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС, 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.
- в. Разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС е установена, трябва да се запазят, тъй като съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба се счита за благоприятно.
- г. За заявленията за разрешаване за употреба, изброени в Приложение Ia на становището на СНМР, е установена биоеквивалентността спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС.