

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Από τις 29 Σεπτεμβρίου 2015 έως τις 9 Οκτωβρίου 2015, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών διεξήγαγε επιθεώρηση ορθής κλινικής πρακτικής στην εγκατάσταση βιοανάλυσης Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 Ινδία.

Από την επιθεώρηση διαπιστώθηκαν σημαντικά παραπτώματα, όπως η αντικατάσταση και η νόθευση δειγμάτων από συμμετέχοντες σε κλινικές μελέτες. Τα ευρήματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης επιθεώρησης θέτουν υπό σοβαρή αμφισβήτηση την αξιοπιστία των δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες βιοϊσοδυναμίας (κλινικό και βιοαναλυτικό μέρος) που διεξήχθησαν στο ερευνητικό κέντρο. Ως εκ τούτου, ο FDA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κλινικές και βιοαναλυτικές μελέτες που διεξήχθησαν από τη Semler Research Private Limited στο Μπάνγκαλορ της Ινδίας δεν είναι αποδεκτές λόγω ανησυχιών για την ακεραιότητα των δεδομένων¹.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) επιθεώρησε επίσης την ίδια εγκατάσταση βιοανάλυσης και την κλινική εγκατάσταση Semler που βρίσκεται στη διεύθυνση PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Ινδία, από τις 27 έως τις 31 Ιανουαρίου 2015, ενώ διεξήγαγε επαναληπτική επιθεώρηση από τις 2 έως τις 5 Δεκεμβρίου 2015 προς επιβεβαίωση της συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική και την ορθή κλινική πρακτική. Από τις επιθεωρήσεις προέκυψαν κρίσιμες και σοβαρές παρεκκλίσεις οι οποίες οδήγησαν στην έκδοση προειδοποιητικής ειδοποίησης από τον ΠΟΥ². Ο ΠΟΥ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα υποδεικνύουν την ύπαρξη γενικής ή συστηματικής παρέκκλισης από τα κοινώς αποδεκτά πρότυπα ποιότητας και ότι η παρέκκλιση δεν μπορεί να αποδοθεί σε ένα ή δύο άτομα που ενεργούν εκτός του συστήματος διαχείρισης ποιότητας. Για αυτούς τους λόγους, η ομάδα προεπιλογής του ΠΟΥ συνέστησε την άμεση διακοπή όλων των διαδικασιών υποβολής φακέλων που βασίζονται πλήρως ή εν μέρει σε συμμετοχή της Semler, έως ότου επιβεβαιωθεί ότι τα βασικά ζητήματα έχουν επιλυθεί επαρκώς.

Τα ευρήματα των επιθεωρήσεων του FDA και του ΠΟΥ εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας σε αυτά τα ερευνητικά κέντρα και, συνεπώς, σχετικά με την αξιοπιστία των δεδομένων που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο αιτήσεων αδειών κυκλοφορίας στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ).

Δεδομένων των ευρημάτων που περιγράφονται παραπάνω και της ανάγκης προστασίας της δημόσιας υγείας στην ΕΕ, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Γερμανία, η Ισπανία, οι Κάτω Χώρες και η Δανία έκριναν ότι είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να παραπέμψει το ζήτημα στην CHMP και να της ζητήσει να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των προαναφερθέντων ευρημάτων στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τα κράτη μέλη βάσει σχετικών δοκιμών που διεξήχθησαν σε αυτά τα ερευνητικά κέντρα, καθώς και τις επιπτώσεις σε αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας που εκκρεμούν.

Συγκεκριμένα, ζητήθηκε από την CHMP να υποβάλει τη γνώμη της στο πλαίσιο του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ σχετικά με το αν οι άδειες κυκλοφορίας αυτών των προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Τα ευρήματα των επιθεωρήσεων του FDA και του ΠΟΥ εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας που εφαρμόζεται στα ερευνητικά κέντρα Semler JP Nagar και Sakar Nagar. Τα δεδομένα από όλες τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διεξήχθησαν στη Semler Research Private Limited στο Μπάνγκαλορ της Ινδίας και υποβλήθηκαν στις αρμόδιες αρχές

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

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

προκειμένου να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία φαρμακευτικών προϊόντων με τα αντίστοιχα πρωτότυπα θεωρούνται μη αξιόπιστα. Ως εκ τούτου, δεν τεκμηριώνεται η βιοϊσοδυναμία γι' αυτά τα προϊόντα.

Για ένα φαρμακευτικό προϊόν με άδεια κυκλοφορίας ή αίτηση άδειας κυκλοφορίας στο πλαίσιο του άρθρου 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε, η βιοϊσοδυναμία είναι κρίσιμης σημασίας προκειμένου να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του είναι παρόμοιες με εκείνες του προϊόντος αναφοράς.

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι ενδέχεται η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας να διαφέρει μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία ενδέχεται να είναι υψηλότερη από την επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι μικρότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση στη δραστική ουσία ενδέχεται να υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξή της ή την πλήρη έλλειψή της.

Ως εκ τούτου, για τα προϊόντα για τα οποία είτε έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας είτε ζητείται η έκδοση άδειας κυκλοφορίας βάσει δεδομένων που προέκυψαν από μελέτες του ερευνητικού κέντρου Semler, η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται και η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ύπαρξης προβλημάτων αναφορικά με την ασφάλεια/ανεκτικότητα ή την αποτελεσματικότητα.

Στο πλαίσιο της δικής της έρευνας και ανάλυσης που διενήργησε για τις μελέτες που επιθεωρήθηκαν από τον FDA, καθώς και στην έρευνά της για παρόμοιες ανωμαλίες ή μοτίβα σε άλλες μελέτες, η Semler δεν εντόπισε επαρκή αποδεικτικά στοιχεία νόθευσης, αντικατάστασης ή αραίωσης δειγμάτων. Μια σειρά διορθωτικών και προληπτικών μέτρων προτείνονται ή έχουν ήδη εφαρμοστεί σε συνέχεια των ευρημάτων που προέκυψαν από τις επιθεωρήσεις του FDA και του ΠΟΥ.

Ωστόσο, οποιαδήποτε διορθωτικά και προληπτικά μέτρα εφαρμόστηκαν μετά τις επιθεωρήσεις του FDA και του ΠΟΥ δεν μπορούν να διορθώσουν αναδρομικά τα σφάλματα στο σύστημα ποιότητας που παρατηρήθηκαν κατά τις δύο αυτές επιθεωρήσεις. Κατά συνέπεια, η βιοϊσοδυναμία των προϊόντων που επηρεάζονται από αυτή τη διαδικασία πρέπει να τεκμηριωθεί με χρήση εναλλακτικών δεδομένων.

Για τα προϊόντα για τα οποία δεν διατίθενται εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, τα βασικά επιχειρήματα που υπέβαλαν οι ΚΑΚ/αιτούντες ήταν τα εξής:

- Η εκ νέου ανάλυση και οι έλεγχοι των δεδομένων για συγκεκριμένες μελέτες δεν κατέδειξαν καμία ανωμαλία. Λαμβανομένων υπόψη των αστοχιών του συστήματος διαχείρισης ποιότητας που εφαρμόζεται στα ερευνητικά κέντρα, τα αποτελέσματα και οι έλεγχοι της ακεραιότητας των δεδομένων από μεμονωμένες μελέτες από τους ΚΑΚ δεν μπορούν να καταστήσουν αποδεκτές τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διεξήχθησαν στο ερευνητικό κέντρο της Semler ως βάση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ΚΑΚ επεσήμαναν ότι μόνο συγκεκριμένα μέρη της μελέτης είχαν διεξαχθεί στη Semler και ότι οι υπόλοιπες εργασίες είχαν διεξαχθεί σε διαφορετικό ερευνητικό κέντρο. Αυτό δεν αναιρεί το γεγονός ότι οποιαδήποτε δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες της Semler θεωρούνται μη αξιόπιστα και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία.

- Τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης για συγκεκριμένα προϊόντα που περιλαμβάνονται στην παρούσα διαδικασία δεν κατέδειξαν προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μη βιοϊσοδυναμία, όπως μειωμένη αποτελεσματικότητα ή μειωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Ωστόσο, οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης ενδέχεται να στερούνται της ικανότητας ανίχνευσης σήματος όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια και την ανεκτικότητα και, ως εκ τούτου, η CHMP είναι της άποψης ότι η έλλειψη οποιουδήποτε σήματος φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκή διασφάλιση για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου ελλείψει τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, επισημάνθηκε ότι προϊόντα που περιέχουν συγκεκριμένες δραστικές ουσίες θα μπορούσαν να είναι κατάλληλα για αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας. Ωστόσο, δεν υποβλήθηκε επίσημη αίτηση, ενώ οι λεπτομερείς πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας μιας αίτησης απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας δεν παρασχέθηκαν από τους ΚΑΚ/αιτούντες.
- Για ορισμένα προϊόντα, ενδέχεται να είναι διαθέσιμα αποτελέσματα βάσει δεδομένων βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς που δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ. Σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, αυτά τα δεδομένα δεν γίνονται αποδεκτά για την υποστήριξη μιας θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων και δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την απαίτηση κατάδειξης της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και ενός κατάλληλου προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Υποβλήθηκαν εναλλακτικά δεδομένα για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη με ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Κατόπιν αξιολόγησης των εναλλακτικών δεδομένων, η CHMP συνιστά τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη (παράρτημα ΙΑ) και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά τις αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ με χρήση εναλλακτικών δεδομένων.

Λόγω της απουσίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, δεν μπορεί να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική. Κατά συνέπεια, η CHMP συνιστά την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής (παράρτημα ΙΒ), καθώς δεν έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με τα φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς που κυκλοφορούν στην ΕΕ. Η επιτροπή εισηγείται την αναστολή των συγκεκριμένων αδειών κυκλοφορίας (παράρτημα ΙΒ), εκτός εάν το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας από τις αρμόδιες εθνικές αρχές. Η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας μπορεί να αναβάλλεται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ για χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει τους είκοσι τέσσερις μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα τα κράτη μέλη της ΕΕ παύσουν να θεωρούν ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας.

Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη της ΕΕ, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

Ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας και το οποίο παρατίθεται στο παράρτημα IB μπορεί να θεωρηθεί κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη της ΕΕ βάσει αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης μη αντιμετωπισθείσας ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στα αντίστοιχα κράτη μέλη της ΕΕ και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της προς θεραπεία νόσου.

Για όλες τις υπόλοιπες αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας (παράρτημα IB), η CHMP θεωρεί ότι οι αιτούντες δεν υπέβαλαν πληροφορίες που επιτρέπουν την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και, συνεπώς, οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας δεν πληρούν επί του παρόντος τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία τα κλινικά και/ή βιοαναλυτικά μέρη των μελετών βιοϊσοδυναμίας εκπονήθηκαν στη Semler στο Μπάνγκαλορ της Ινδίας.
- Η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ/αιτούντες, καθώς και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τη Semler Research Centre Private Ltd.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της άδειας κυκλοφορίας/αίτησης άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν θεωρείται ευνοϊκή για:
 - Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για τα οποία έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση, αλλά έχουν θεωρηθεί ανεπαρκή από την επιτροπή CHMP για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IB).
 - Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για τα οποία δεν έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση (παράρτημα IB).
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τόσο για τις άδειες κυκλοφορίας όσο και για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΑ, υπήρχαν εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CHMP καταλήγει στο συμπέρασμα ότι:

- a. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε υποβλήθηκαν αλλά κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IB) θα πρέπει να ανασταλούν, καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας δεν θεωρείται ευνοϊκή σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Ο όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας διατυπώνεται στο παράρτημα ΙΙΙ.

Ορισμένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μπορούν να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη της ΕΕ κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας

ύπαρξης μη αντιμετωπισθείσας ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της προς θεραπεία νόσου. Στις περιπτώσεις που για τους παραπάνω λόγους οι αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών της ΕΕ θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας μπορεί να αναβάλλεται για όσο χρονικό διάστημα το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας. Η διάρκεια της αναστολής δεν πρέπει να υπερβαίνει τους είκοσι τέσσερις μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα τα κράτη μέλη της ΕΕ παύσουν να θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη της ΕΕ, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

- b. Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε υποβλήθηκαν αλλά κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IB) δεν πληρούν τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας δεν θεωρείται ευνοϊκή σύμφωνα με το άρθρο 26 της οδηγίας 2001/83/EK.
- c. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων έχει τεκμηριωθεί η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (παράρτημα IA) πρέπει να διατηρηθούν, καθώς η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας θεωρείται ευνοϊκή.
- d. Η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που απαριθμούνται στο παράρτημα IA.