

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Předpokladem závěru, že v případě léčivého přípravku s registrací nebo žádostí o registraci podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES je účinnost a bezpečnost podobná jako u referenčního léčivého přípravku, je bioekvivalence (BE).

Společnost Micro Therapeutic Research Labs Ltd je smluvní výzkumnou organizací (CRO), která provádí analytické a klinické části studií bioekvivalence, z nichž některé byly použity na podporu žádostí o registraci léčivých přípravků v EU.

V rámci inspekcí, které ve společnosti Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd v indickém Chennai v únoru 2016 provedl Rakouský spolkový úřad pro bezpečnost v oblasti zdravotní péče (BASG) a nizozemský Inspektorát zdravotní péče (IGZ), byly zjištěny závažné skutečnosti.

Navíc byla provedena kontrola studie společnosti Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd v Coimbatore. Obě zařízení, v Chennai a v Coimbatore, se řídí stejnými ustanoveními.

Vzhledem k závažným zjištěním v rámci inspekce a nutnosti ochrany veřejného zdraví v EU dospělo několik členských států k závěru, že je v zájmu Unie, aby postoupila záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s žádostí, aby posoudil dopad výše uvedených zjištění na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které byly členskými státy registrovány na základě příslušných studií provedených v těchto zařízeních v období od června 2012 do června 2016, i žádostí o registraci, které nebyly dosud vydány a které tyto studie zahrnují.

Výbor CHMP byl především požádán o stanovisko podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda by mělo být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno a zda by žádosti o udělení rozhodnutí o registraci měly být schváleny.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Zjištění rakouských a nizozemských inspekcí vyvolala závažné obavy týkající se vhodnosti systému řízení kvality používaného v zařízeních společnosti Micro Therapeutics Research LTD v Indii. Údaje ze studií bioekvivalence, které byly předloženy příslušným orgánům k prokázání bioekvivalence léčivých přípravků s jejich původním léčivým přípravkem, jsou považovány za nespolehlivé. Proto u těchto léčivých přípravků není bioekvivalence stanovena.

Na základě předložených údajů v rámci postupu pro léčivé přípravky Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10mg a 20 mg, Paracetamol DAWA 1000 mg film-coated tablets, Memantine Pharmascope 10 mg a 20 mg, Memantine DAWA 10 mg a 20 mg, Morysa 10 mg a 20 mg - SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova tablets 2,5 mg a 5 mg dospěl výbor CHMP k závěru, že bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla prokázána a doporučil zachování těchto registrací. V případě žádostí o registraci přípravků Hydrokortison Alternova (Orifarm) a Hydrokortison BBS výbor CHMP dospěl k závěru, že členský stát (členské státy) musí zvážit, zda je souvislost mezi navrhovaným přípravkem a léčivými přípravky popsány v literatuře uvedené v příloze I směrnice 2001/83/ES dostatečně stanovena, jelikož žádosti se týkají článku 10a směrnice 2001/83 /ES („dobře zavedené léčebné použití“).

Nebyla-li prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, nelze požadavky uvedené v článku 10 směrnice 2001/83/ES považovat za splněné a nelze stanovit účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků. Poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků tudíž nelze považovat za příznivý. Výbor CHMP proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny ostatní léčivé přípravky dotčené tímto postupem přezkoumání vzhledem k tomu, že nebyla prokázána jejich bioekvivalence s referenčními léčivými přípravky registrovanými v EU.

Výbor dále doporučuje dotčená rozhodnutí o registraci pozastavit, pokud léčivý přípravek není příslušnými vnitrostátními orgány považován za velmi důležitý.

Registrovaný léčivý přípravek může být členskými státy EU považován za velmi důležitý, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

Pozastavení registrací léčivých přípravků považovaných za velmi důležité může být v příslušných členských státech EU odloženo nejdéle o dvacet čtyři (24) měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není nadále velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace.

Co se týče všech ostatních žádostí o udělení rozhodnutí o registraci podléhajících tomuto postupu, výbor CHMP se domnívá, že žadatelé nepředložili informace, které umožňují stanovit bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, a proto žádosti o registraci v současné době nesplňují kritéria pro registraci.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor vzal na vědomí postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro registraci a žádosti o registraci léčivých přípravků, pro které klinické a/nebo bioanalytické části studií bioekvivalence byly v období od června 2012 do června 2016 prováděny ve společnosti Micro Therapeutic Research Labs Limited,
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje a informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci / žadateli i informace poskytnuté společností Micro Therapeutic Research Labs Limited,
- výbor dospěl k závěru, že údaje na podporu udělení rozhodnutí o registraci a žádostí o registraci jsou nesprávné a že poměr přínosů a rizik není považován za příznivý pro:
  - registrované léčivé přípravky, pro které byly předloženy alternativní údaje nebo odůvodnění, které výbor CHMP považuje z hlediska stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU za nedostačující,
  - žádosti o registraci, pro něž nebyly předloženy žádné alternativní údaje nebo odůvodnění,
- výbor dospěl k závěru, že v případě rozhodnutí o registraci a žádostí o rozhodnutí o registraci, u nichž byly k dispozici alternativní údaje pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, je poměr přínosů a rizik považován za příznivý.

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES dospěl k tomuto závěru:

- a. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, by měla být pozastavena, protože údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý.

Některé z těchto registrovaných léčivých přípravků mohou být v jednotlivých členských státech EU považovány za velmi důležité, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální

nenaplněná léčebná potřeba. Pokud na základě těchto kritérií budou příslušné vnitrostátní orgány považovat léčivý přípravek za velmi důležitý, může být pozastavení registrace dotčeného přípravku odloženo o dobu, po kterou bude léčivý přípravek považován za velmi důležitý. Tato doba odkladu nesmí být delší než 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není nadále velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace. V případě léčivých přípravků považovaných členským státem / členskými státy EU za velmi důležité musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci musí držitel rozhodnutí o registraci v souladu s požadavky podle článku 10 směrnice 2001/83/ES (např. studie bioekvivalence provedená s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU) předložit údaje o bioekvivalenci přípravku s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, která jsou založena na příslušných údajích.

- b. Žádosti o registraci, pro něž údaje nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, nespĺňují kritéria pro registraci, protože údaje předložené na podporu registrací jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 26 směrnice 2001/83/ES příznivý.
- c. Registrace léčivých přípravků, pro něž byla stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, by měly být zachovány, protože poměr přínosů a rizik je u těchto registrací příznivý.
- d. Bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla prokázána u žádostí o registraci, které jsou uvedeny v příloze Ia stanoviska výboru CHMP .