

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

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

Η Micro Therapeutic Research Labs Ltd είναι ένας οργανισμός εκπόνησης ερευνών βάσει συμβάσεων (CRO), που διεξάγει τα αναλυτικά και κλινικά μέρη μελετών βιοϊσοδυναμίας, ορισμένα από τα οποία χρησιμοποιούνται για την υποστήριξη αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων στην ΕΕ.

Μετά από επιθεωρήσεις που πραγματοποιήθηκαν τον Φεβρουάριο του 2016 από το Ομοσπονδιακό Γραφείο για την Ασφάλεια στη Φροντίδα Υγείας της Αυστρίας (BASG) και από την Επιθεώρηση Υπηρεσιών Υγείας των Κάτω Χωρών (IGZ), στην Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, στην πόλη Τσενάι της Ινδίας, προκειμένου να ελεγχθεί η συμμόρφωση με την ορθή κλινική πρακτική (ΟΚΠ), εντοπίστηκαν κρίσιμα ευρήματα.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε επιθεώρηση σε μια μελέτη που διεξάγεται στο κέντρο της Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd site στην πόλη Κοϊμπατόρε. Τόσο το κέντρο στην Τσενάι όσο και το κέντρο στην Κοϊμπατόρε τηρούν τις ίδιες διατάξεις.

Δεδομένων των κρίσιμων ευρημάτων της επιθεώρησης και της ανάγκης προστασίας της δημόσιας υγείας στην ΕΕ, αρκετά κράτη μέλη 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 μεταξύ του Ιουνίου 2012 και του Ιουνίου 2016, καθώς και τις επιπτώσεις σε αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας που εκκρεμούν και περιλαμβάνουν τις εν λόγω μελέτες.

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

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Τα ευρήματα των επιθεωρήσεων της Αυστρίας και των Κάτω Χωρών εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας που εφαρμόζεται στην Micro Therapeutics Research Ltd, στην Ινδία. Τα δεδομένα από τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκαν στις αρμόδιες αρχές 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.

Βάσει των δεδομένων που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, για τα φαρμακευτικά προϊόντα Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg και 20 mg, Paracetamol DAWA 1000 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, Memantine Pharmascopie 10 mg και 20 mg, Memantine DAWA 10 mg και 20 mg, Morysa 10mg και 20 mg – SVUS Pharma a.s., Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg και 5 mg δισκία, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και συνέστησε τη διατήρηση των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας. Για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας των Hydrokortison Alternova (Orifarm) και Hydrokortison BBS, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα κράτη μέλη θα πρέπει να εξετάσουν εάν η παρεκβολή μεταξύ του προτεινόμενου προϊόντος και των φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται στη βιβλιογραφία σύμφωνα με το

παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/EK είναι επαρκώς τεκμηριωμένα, καθώς οι αιτήσεις αφορούν το άρθρο 10α της οδηγίας 2001/83/EK («καθιερωμένη χρήση»).

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/EK, 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 συνέστησε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα υπόλοιπα φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά η παρούσα διαδικασία παραπομπής, καθώς δεν έχει καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με τα φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς που κυκλοφορούν στην ΕΕ.

Επιπλέον, η επιτροπή εισηγείται την αναστολή των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας, εκτός εάν το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας από τις αρμόδιες εθνικές αρχές.

Ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μπορεί να θεωρηθεί κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη της ΕΕ βάσει αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης 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.

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 (24) 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.

Για όλες τις υπόλοιπες αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας που αφορά αυτή η παραπομπή, 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 Επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία τα κλινικά και/ή βιοαναλυτικά μέρη των μελετών βιοϊσοδυναμίας εκπονήθηκαν στην Micro Therapeutic Research Labs Limited κατά τη διάρκεια της περιόδου μεταξύ Ιουνίου 2012 και Ιουνίου 2016.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ/αιτούντες, καθώς και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από την Micro Therapeutic Research Labs Limited.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας και των αιτήσεων αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική για:
 - Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τα οποία έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα ή αιτιολόγηση, αλλά έχουν θεωρηθεί ανεπαρκή από την επιτροπή CHMP για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.
 - Αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για τις οποίες δεν έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα ή αιτιολόγηση.

- Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, τόσο για τις άδειες κυκλοφορίας όσο και για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας, όπου υπήρχαν εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η σχέση οφέλους-κινδύνου θεωρείται ευνοϊκή.

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 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.

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 ανικανοποίητης 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 το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

Για να αρθεί η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, ο ΚΑΚ πρέπει να καταδείξει δεδομένα βιοϊσοδυναμίας με ένα έγκυρο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ βάσει σχετικών δεδομένων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ (π.χ. διενεργήθηκε μελέτη βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ).

- b. Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα ή αιτιολόγηση είτε υποβλήθηκαν αλλά κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ 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/ΕΚ.
- c. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων έχει τεκμηριωθεί η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ πρέπει να διατηρηθούν, καθώς η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας θεωρείται ευνοϊκή.

- d. Η βιοϊσοδυναμία με ένα έγκυρο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί για τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που απαριθμούνται στο παράρτημα Ια της γνωμοδότησης της CHMP.