

## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Za zaključek o podobni učinkovitosti in varnosti zdravila z dovoljenjem za promet ali vlogo za pridobitev dovoljenja za promet v primerjavi z referenčnim zdravilom je treba v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES opraviti študijo biološke enakovrednosti.

Družba Micro Therapeutic Research Labs Ltd je pogodbeno raziskovalna organizacija, ki izvaja analitski in klinični del študij biološke enakovrednosti, od katerih so se nekatere uporabile v podporo vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili v EU.

Z inšpekcijskim pregledom preverjanja skladnosti z dobro klinično prakso, ki sta ga opravila avstrijski zvezni urad za varnost v zdravstvu (BASG) in nizozemski zdravstveni inšpektorat (IGZ) februarja 2016 v družbi Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Chennai, v Indiji, so prišli do kritičnih ugotovitev.

Poleg tega so preučili tudi študijo, izvedeno na lokaciji družbe Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd v Coimbatoreju. Na obeh lokacijah, Chennai in Coimbatore, so upoštevali ista določila.

Glede na ugotovljene kritične ugotovitve in nujnost zaščite javnega zdravja v EU je več držav članic menilo, da je v interesu Unije napotitev zadeve na odbor CHMP, zato so odbor zaprosili, da oceni vpliv zgoraj omenjenih ugotovitev na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki so jih države članice odobrile na podlagi zadevnih preskušanj, izvedenih na teh lokacijah med junijem 2012 in junijem 2016, ter še nezaključenih vlog za pridobitev dovoljenja za promet, ki vključujejo te študije.

Odbor CHMP je bil zlasti zaprosen, naj v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES poda svoje mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno prekličejo ali ukinejo in ali naj se vloge za pridobitev dovoljenj za promet odobrijo.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Ugotovitve inšpekcijskih pregledov avstrijskega in nizozemskega organa so vzbudile resne pomisleke o primernosti sistema upravljanja kakovosti v družbi Micro Therapeutics Research LTD v Indiji. Podatki iz študij biološke enakovrednosti, predložene pristojnim oblastem kot dokaz biološke enakovrednosti zdravil z originatorskim zdravilom, veljajo za nezanesljive. To pomeni, da za vsa ta zdravila biološka enakovrednost ni bila dokazana.

Na podlagi predloženih podatkov med postopkom je odbor CHMP presodil, da je bila za zdravila Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg in 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg filmsko obložene tablete; Memantine Pharmascope 10 mg in 20 mg; Memantine DAWA 10 mg in 20 mg; Morysa 10 mg in 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg in 5 mg tablete dokazana biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, zato je priporočil ohranitev dovoljenj za promet s temi zdravili. Glede vlog za pridobitev dovoljenja za promet z zdraviloma Hydrokortison Alternova (Orifarm) in Hydrokortison BBS je odbor CHMP zaključil, da bodo morale države članice same presoditi, ali je premostitev med predlaganim zdravilom in zdravilom, opisanim v literaturi, v skladu s Prilogo I Direktive 2001/83/ES zadostno vzpostavljena, saj se vloge nanašajo na člen 10a Direktive 2001/83/ES („dobro uveljavljena medicinska uporaba“).

Ker biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni bila dokazana, zahteve člena 10 Direktive 2001/83/ES niso v celoti izpolnjene, varnosti in učinkovitosti zadevnih zdravil pa ni mogoče ugotoviti, zato razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ne more biti pozitivno. Odbor CHMP je zato priporočil začasen umik dovoljenj za promet z vsemi preostalimi zdravili, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, saj biološka enakovrednost z referenčnimi zdravili, odobrenimi v EU, ni bila dokazana.

Poleg tega odbor priporoča, da se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom začasno umaknejo, razen če je zdravilo po mnenju ustreznega nacionalnega pristojnega organa kritičnega pomena.

Odobreno zdravilo se lahko šteje za zdravilo kritičnega pomena v posamezni državi članici EU na podlagi ocene morebitnih neizpoljenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih drugih možnih zdravil v zadevni državi članici EU in, če je primerno, narave zdravljenih bolezni.

Za dovoljenja za promet z zdravilom, ki šteje za zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik v zadevni državi članici EU odloži za obdobje največ štiriindvajsetih (24) mesecev od izdaje sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic EU zdravila ne šteje več za zdravilo kritičnega pomena, je treba uveljaviti začasen umik zadevnega dovoljenja za promet z zdravilom.

Kar zadeva vse druge vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, na katere se nanaša ta napotitev, je odbor CHMP menil, da predlagatelji niso dokazali biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, zato trenutno vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja.

### **Podlaga za mnenje odbora CHMP**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za dovoljenja za promet z zdravilom in vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, za katera so bili klinični in/ali bioanalitski deli študij biološke enakovrednosti opravljeni v družbi Micro Therapeutic Research Labs Limited v obdobju med junijem 2012 in junijem 2016;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke in informacije, ki so jih zagotovili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji, ter informacije, ki jih je predložila družba Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- odbor je zaključil, da podatki, ki podpirajo dovoljenja za promet z zdravilom/vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, niso ustrezni in da razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno za:
  - odobrena zdravila, za katera so bili predloženi drugi možni podatki ali utemeljitev, ki pa so bili za odbor CHMP nezadostni, da bi lahko ugotovili biološko enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU;
  - vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere niso bili predloženi drugi možni podatki ali utemeljitev.
- odbor je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za dovoljenja za promet z zdravilom in vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere so bili predloženi drugi možni podatki za dokaz biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ugodno,

je odbor CHMP zato v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES zaključuje naslednje:

- a. Dovoljenja za promet z zdravili, za katera niso bili predloženi podatki o biološki enakovrednosti ali njena utemeljitev oziroma za katera je odbor CHMP menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za ugotovitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, naj se začasno umaknejo, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni in razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravili v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.

Nekatera od teh zdravil se lahko na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb in ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih drugih možnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah EU ter, če je primerno, narave zdravljene bolezni, štejejo za zdravila kritičnega pomena v posamezni državi članici. Če na podlagi teh meril ustrezni nacionalni pristojni organi držav članic menijo, da je zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom odloži za obdobje, v katerem se zdravilo šteje za zdravilo kritičnega pomena. Ta odlog je mogoč za obdobje največ štiriindvajsetih mesecev od izdaje sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravila kritičnega pomena, je treba uveljaviti začasen umik enega ali več zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom. Za ta zdravila, ki jih ena ali več držav članic šteje za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od izdaje sklepa Komisije predložijo študijo biološke enakovrednosti, opravljeno glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU.

Za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložiti podatke o biološki enakovrednosti z veljavnim referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, na podlagi ustreznih podatkov, v skladu z zahtevami člena 10 Direktive 2001/83/ES (npr. študijo biološke enakovrednosti, opravljeno glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU).

- b. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere podatki ali njena utemeljitev niso bili predloženi oziroma za katera je odbor CHMP menil, da ne zadostujejo za ugotovitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni in razmerje med tveganji in koristmi teh dovoljenj za promet z zdravilom v skladu s členom 26 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.
- c. Dovoljenja za promet z zdravilom, za katera je bila ugotovljena biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, naj se ohranijo, saj je razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravilom ugodno.
- d. Biološka enakovrednost z veljavnim referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, je bila ugotovljena za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, navedene v Prilogi Ia k mnenju odbora CHMP.