

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Bioekvivalencija (BE) je potrebna kako bi se utvrdilo da su djelotvornost i sigurnost lijeka koji je odobren za stavljanje u promet ili za koji je podnesen zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet slični onima referentnog lijeka u skladu s člankom 10. stavka 1. Direktive 2001/83/EZ.

Tvrtka Micro Therapeutic Research Labs Ltd je ugovorna istraživačka organizacija (CRO) koja provodi analitičke i kliničke dijelove ispitivanja bioekvivalencije, od kojih se neka upotrebljavaju za potkrepljivanje zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijekova u promet u EU-u.

U veljači 2016. Savezni ured za sigurnost u zdravstvu (BASG) u Austriji i Inspektorat za zdravstvenu zaštitu (IGZ) u Nizozemskoj utvrdili su ključne nalaze inspekcija za provjeru sukladnosti s dobrom kliničkom praksom (GCP) provedenih u tvrtki Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Chennai, Indija.

Osim toga, proveden je inspekcijski nadzor ispitivanja provedenog u tvrtki Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd u Coimbatoreu. Lokacije u Chennaiju i Coimbatoreu poštuju iste zakonske odredbe.

S obzirom na kritične nalaze inspekcija i potrebu za zaštitom javnog zdravlja u EU-u, nekoliko država članica smatralo je da je u interesu Unije da se predmet uputi CHMP-u i traže da se provede procjena učinka navedenih nalaza u donosu na omjer koristi i rizika lijekova koje su države članice odobrile na temelju relevantnih ispitivanja koja su provedena na tim lokacijama u razdoblju od lipnja 2012. do lipnja 2016., kao i zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji su u tijeku i koji uključuju navedena ispitivanja.

Od CHMP-a je posebice zatraženo da dostavi svoje mišljenje u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o tome treba li zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati odobrenja za stavljanje lijeka u promet za te proizvode te treba li odobriti zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Nalazi austrijskih i nizozemskih inspekcija izazivaju ozbiljnu zabrinutost u vezi s prikladnosti uspostavljenog sustava upravljanja kvalitetom tvrtke Micro Therapeutics Research LTd, Indija. Podatci dobiveni u ispitivanjima bioekvivalencije dostavljeni nadležnim tijelima radi dokazivanja bioekvivalencije lijekova s izvornim lijekom smatraju se nepouzdanima. Stoga bioekvivalencija tih lijekova nije utvrđena.

Na temelju podataka dostavljenih tijekom postupka, CHMP je zaključio da je za lijekove: Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg, Paracetamol DAWA 1000 mg filmom obložene tablete, Memantine Pharmascope 10 mg i 20 mg, Memantine DAWA 10 mg i 20 mg, Morysa 10 mg i 20 mg – SVUS Pharma a.s. i Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg i 5 mg tablete utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u te je preporučio zadržavanje tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za zahtjeve za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova Hidrokortison Alternova (Orifarm) i Hidrokortison BBS, CHMP je utvrdio da će država članica (ili više njih) morati razmotriti je li dostatno utvrđena veza između predloženog lijeka i lijeka navedenog u literaturi prema Prilogu I. Direktivi 2001/83/EZ s obzirom na to da se zahtjevi odnose na članak 10.a Direktive 2001/83/EZ („provjerena medicinska uporaba“).

Budući da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana, zahtjevi iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ ne mogu se smatrati ispunjenima te se djelotvornost i sigurnost navedenih lijekova ne može se utvrditi te se stoga omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim. CHMP je stoga preporučio obustavu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve preostale lijekove koji su obuhvaćeni ovim postupkom upućivanja s obzirom na to da nije utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentne lijekove odobrene u EU-u.

Nadalje, Odbor preporučuje da se dotična odobrenja za stavljanje lijeka u promet obustave ako relevantna nacionalna nadležna tijela taj lijek ne smatraju izrazito važnim.

Države članice EU-a mogu zaključiti da je lijek izrazito važan na temelju ocjene potencijalno neudovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost odgovarajućih alternativnih lijekova u dotičnim državama članicama EU-a i, ako je primjereno, prirodu bolesti koja će se liječiti.

U slučaju odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji se smatra izrazito važnim obustava se u relevantnim državama članicama može odgoditi na razdoblje koje ne smije biti dulje od 24 mjeseca od dana donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica (ili više njih) zaključi da lijek više nije izrazito važan, primjenjuje se obustava dotičnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U pogledu svih ostalih zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji su podložni ovom upućivanju, CHMP smatra da podnositelji zahtjeva nisu dostavili informacije koje bi omogućile utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u i stoga zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet trenutačno ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak proveden u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove za koje su klinički i/ili bioanalitički dijelovi ispitivanja provedeni u tvrtki Micro Therapeutic Research Labs Limited u razdoblju od lipnja 2012. do lipnja 2016.;
- Odbor je pregledao sve dostupne podatke i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet/podnositelji zahtjeva, kao i informacije koje je dostavila tvrtka Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- Odbor je zaključio da su određeni podatci kojima se potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni i da se omjer koristi i rizika ne smatra povoljnim za:
 - odobrene lijekove za koje su dostavljeni alternativni podatci o bioekvivalenciji ili obrazloženja, ali koje je CHMP smatrao nedostatnima da bi se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u;
 - zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni alternativni podatci ili obrazloženja.
- Odbor je zaključio da se omjer koristi i rizika smatra povoljnim za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet ako su postojali alternativni podatci s pomoću kojih se utvrdila bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Stoga je CHMP, u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, zaključio sljedeće:

- a. Potrebno je obustaviti odobrenja za stavljanje u promet lijekova za koje nisu dostavljeni podatci ili obrazloženja o bioekvivalenciji ili za koje podatci i obrazloženja o bioekvivalenciji prema mišljenju CHMP-a nisu dostatni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u s obzirom na to da su određeni podatci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da se omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smatra povoljnim u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Pojedine države članice mogu neke od navedenih lijekova smatrati izrazito važnima na temelju ocjene potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost primjerenih alternativnih lijekova u dotičnoj državi članici (ili više njih) i, prema potrebi, prirodu bolesti koja će se liječiti. Ako na temelju tih kriterija relevantna nacionalna nadležna tijela država članica smatraju da je lijek izrazito važan, obustava dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se odgoditi u razdoblju tijekom kojeg se lijek smatra izrazito važnim. Ovo razdoblje odgode ne smije biti dulje od 24 mjeseca od donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica EU-a (ili više njih) ocijeni da lijek više nije izrazito važan, primijenit će se obustava dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za lijekove koje država članica EU-a (ili više njih) smatra izrazito važnima, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije.

Kako bi se ukinula obustava odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dokazati bioekvivalenciju u odnosu na referentni lijek, odobrenu u EU-u na temelju relevantnih podataka, u skladu sa zahtjevima iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ (npr. ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobrenu u EU-u).

- b. Zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni podatci ili obrazloženja ili za koje podatci ili obrazloženja o bioekvivalenciji prema mišljenju CHMP-a nisu dostatni za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja s obzirom na to da su određeni podatci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da se omjer koristi i rizika ovih odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne smatra povoljnim u skladu s člankom 26. Direktive 2001/83/EZ.
- c. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja je bioekvivalencija utvrđena u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u treba zadržati jer se smatra da je omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet povoljan.
- d. Za zahtjeve za odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedene u Prilogu I.a mišljenja CHIMP-a utvrđena je bioekvivalencija u odnosu na valjani referentni lijek odobren u EU-u.