

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Biorównoważność (BE) jest wymagana do stwierdzenia, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania są zbliżone do referencyjnego produktu leczniczego dla produktu leczniczego, dla którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosek o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie podlega art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE.

Firma Micro Therapeutic Research Labs Ltd jest organizacją prowadzącą badania naukowe na zlecenie (CRO), zajmującą się częścią analityczną i kliniczną badań biorównoważności, z których część wykorzystano na poparcie wniosków o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leków w UE.

Po kontrolach mających na celu sprawdzenie zgodności z dobrą praktyką kliniczną (GCP) przeprowadzonych przez austriacki urząd federalny ds. bezpieczeństwa w opiece zdrowotnej (BASG) oraz inspektorat ds. opieki zdrowotnej w Niderlandach (IGZ) w lutym 2016 r. w firmie Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Ćennaj, Indie, dokonano krytycznych ustaleń.

Ponadto skontrolowano badanie prowadzone w ośrodku firmy Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd w Coimbatore. Zarówno ośrodek w Ćennaju, jak i w Coimbatore podlegają tym samym przepisom.

W obliczu krytycznych ustaleń z kontroli i konieczności ochrony zdrowia publicznego w UE kilka państw członkowskich uznało, że w interesie Unii leży skierowanie tej sprawy do CHMP i zwrócenie się o ocenę wpływu wymienionych powyżej ustaleń na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych, które zostały dopuszczone do obrotu przez państwa członkowskie na podstawie istotnych badań przeprowadzonych w tych lokalizacjach od czerwca 2012 r. do czerwca 2016 r., a także dla wniosków o dopuszczenie do obrotu (MMA) oczekujących na rozpatrzenie, które obejmują takie badania.

Wniosek do CHMP odnosił się w szczególności do wyrażenia zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE opinii co do tego, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione i czy wnioski o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać zatwierdzone.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Ustalenia z kontroli przeprowadzonych przez Austrię i Niderlandy spowodowały pojawienie się poważnych wątpliwości dotyczących prawidłowości systemu zarządzania jakością w firmie Micro Therapeutics Research LTd, Indie. Dane z badań biorównoważności przekazane do właściwych organów w celu wykazania biorównoważności produktów leczniczych z lekiem oryginalnym uznaje się za niewiarygodne. Oznacza to, że nie ustalono biorównoważności tych produktów.

Na podstawie danych przekazanych w ramach procedury dla produktów leczniczych Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg tabletki powlekane; Memantine Pharmascope 10 mg i 20 mg; Memantine DAWA 10 mg i 20 mg; Morysa 10 mg i 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg i 5 mg tabletki CHMP stwierdził, że wykazano biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE i zalecił utrzymanie tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W przypadku wniosków o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Hydrokortison Alternova (Orifarm) i Hydrokortison BBS CHMP stwierdził, że państwa członkowskie będą musiały rozważyć, czy w wystarczający sposób ustalono związek między proponowanym produktem a produktami leczniczymi opisanymi w literaturze zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE, ponieważ wnioski dotyczą art. 10a dyrektywy 2001/83/WE („ugruntowane zastosowanie”).

W przypadku braku wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE nie można uznać za spełnione wymagań art. 10 dyrektywy 2001/83/WE, nie można ustalić skuteczności i bezpieczeństwa rozpatrywanych produktów leczniczych, a w konsekwencji nie można uznać za korzystny stosunku korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych. Z tego

względem CHMP zaleca zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich pozostałych produktów leczniczych objętych niniejszą procedurą arbitrażu, ponieważ nie wykazano biorównoważności względem referencyjnych produktów leczniczych w UE.

Ponadto Komitet zaleca zawieszenie tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, chyba że właściwe organy krajowe uznają, że dany produkt leczniczy ma krytyczne znaczenie.

Dopuszczony do obrotu produkt leczniczy może być uznany za krytyczny przez państwo członkowskie UE w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, uwzględniającą dostępność odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim i, w stosownych przypadkach, charakter danej choroby.

W przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego o krytycznym znaczeniu zawieszenie pozwolenia może zostać odroczone w stosownym państwie członkowskim UE na okres nie dłuższy niż dwadzieścia cztery (24) miesiące od daty decyzji Komisji. Jeżeli w tym okresie państwo członkowskie UE uzna, że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszone.

Jeśli chodzi o wszystkie pozostałe wnioski o dopuszczenie do obrotu podlegające niniejszej procedurze arbitrażu, CHMP uważa, że wnioskodawcy nie przedłożyli informacji pozwalających na ustalenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, w związku z czym wnioski o dopuszczenie do obrotu nie spełniają obecnie kryteriów dopuszczenia.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wniosków o dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów leczniczych, w przypadku których części kliniczne i/lub bioanalityczne badań biorównoważności zostały przeprowadzone w firmie Micro Therapeutic Research Labs Limited w okresie od czerwca 2012 r. do czerwca 2016 r.;
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane i informacje przedłożone przez podmioty odpowiedzialne/wnioskodawców, jak również informacje przedłożone przez firmę Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- Komitet doszedł do wniosku, że dane będące podstawą wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu/złożenia wniosków o dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe i stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za niekorzystny w przypadku:
 - dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, dla których przedłożono alternatywne dane lub uzasadnienie, jednak dane te zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE;
 - wniosków o dopuszczenie do obrotu, w odniesieniu do których nie przedłożono alternatywnych danych ani uzasadnienia.
- Komitet doszedł do wniosku, że w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wniosków o dopuszczenie do obrotu, dla których dostępne są alternatywne dane umożliwiające stwierdzenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za korzystny.

W związku z tym, zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP doszedł do wniosku, że:

- a. należy zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których nie przedłożono wyników badań biorównoważności ani uzasadnienia lub dane te zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, jako że dane stanowiące podstawę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka dotyczący tych pozwoleń uznano za niekorzystny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

Niektóre z tych dopuszczonych produktów leczniczych mogą być uznane za krytyczne przez poszczególne państwa członkowskie UE w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, uwzględniającą dostępność odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim i, w stosownych przypadkach, charakter danej choroby. Jeżeli w oparciu o te kryteria właściwe organy krajowe państw członkowskich UE uznają, że produkt leczniczy ma znaczenie krytyczne, zawieszenie stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zostać odroczone na okres, który został uznany za krytyczny dla danego produktu leczniczego. Okres odroczenia nie może być dłuższy niż dwadzieścia cztery miesiące od daty decyzji Komisji. Jeżeli w tym okresie państwo członkowskie UE uzna, że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszone. W przypadku produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie UE podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji.

W celu zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien przekazać dane na temat biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w oparciu o stosowne dane, zgodnie z wymaganiami art. 10 dyrektywy 2001/83/WE (np. badanie biorównoważności przeprowadzone względem referencyjnego produktu leczniczego w UE).

- b. Wnioski o dopuszczenie do obrotu, dla których nie przedłożono danych ani uzasadnienia lub zostały one uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, nie spełniają kryteriów dopuszczenia, jako że dane stanowiące podstawę wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka dotyczący tych pozwoleń nie jest korzystny zgodnie z art. 26 dyrektywy 2001/83/WE.
- c. Należy utrzymać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których ustalono biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE, ponieważ stosunek korzyści do ryzyka dotyczący tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu został uznany za korzystny.
- d. Ustalono biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w przypadku wniosków o dopuszczenie do obrotu wymienionych w Aneksie Ia do opinii CHMP.