

**IV priedas**

**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Kad būtų galima padaryti išvadą, vaistinio preparato, kurio registracijos pažymėjimas suteiktas arba paraiška gauti registracijos pažymėjimą pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi, veiksmingumas ir saugumas yra panašūs į referencinio vaistinio preparato, turi būti įrodytas jų biologinis ekvivalentiškumas.

„Micro Therapeutic Research Labs Ltd“ – tai sutartinių mokslinių tyrimų organizacija, atliekanti analizes ir klinikinius bandymus, kurie yra biologinio ekvivalentiškumo tyrimų dalis; kai kuriais iš šių tyrimų grindžiamos paraiškos gauti vaistų registracijos ES pažymėjimą.

2016 m. vasario mėn. Austrijos federaliniam sveikatos priežiūros saugumo biurui (BASG) ir Nyderlandų sveikatos priežiūros inspekcijai (IGZ) atlikus atitikties gerosios klinikinės praktikos (GKP) reikalavimams patikrinimus bendrovėje „Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd“ (Čenajus, Indija), nustatyta svarbių pažeidimų.

Be to, buvo patikrintas „Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd“ tyrimo centre Kojamputūre atliktas tyrimas. Tiek Čenajaus, tiek Kojamputūro tyrimo centre vadovaujamosi tomis pačiomis nuostatomis.

Atsižvelgdamos į patikrinimų metu nustatytus svarbius pažeidimus ir būtinybę apsaugoti visuomenės sveikatą ES, kelios valstybės narės laikėsi nuomonės, jog Sąjungai svarbu, kad šis klausimas būtų perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP) ir jo būtų paprašyta įvertinti pirmiau minėtų pažeidimų poveikį vaistinių preparatų, kurie valstybėse narėse buvo įregistruoti remiantis tuose tyrimo centruose 2012 m. birželio mėn.–2016 m. birželio mėn. atliktais atitinkamais tyrimais, taip pat šiuo metu nagrinėjamų paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, į kurias buvo įtraukti tokie tyrimai, naudos ir rizikos santykiui.

Visų pirma CHMP buvo paprašyta, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šių preparatų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti ir ar reikėtų patenkinti atitinkamas paraiškas suteikti registracijos pažymėjimą.

### Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Austrijos ir Nyderlandų atliktų patikrinimų metu nustatyti faktai kelia rimtų abejonių dėl „Micro Therapeutics Research LTD“ įdiegtos kokybės valdymo sistemos tinkamumo. Biologinio ekvivalentiškumo tyrimų, kurie buvo pateikti kompetentingoms institucijoms siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą originaliam vaistui, duomenys laikomi nepatikimais. Todėl šių preparatų biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas.

Remdamasis procedūros metu pateiktais duomenimis, CHMP priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų Tadalafil Mylan 2,5, 5, 10 ir 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg plėvele dengtų tablečių, Memantine Pharmascope 10 ir 20 mg, Memantine DAWA 10 ir 20 mg, Morysa 10 ir 20 mg – SVUS Pharma a.s., Bendroflumetiazid Alternova 2,5 ir 5 mg tablečių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas ir rekomendavo palikti jų registracijos pažymėjimus galioti. Dėl paraiškų gauti Hidrokortison Alternova (Orifarm) ir Hidrokortison BBS registracijos pažymėjimus, CHMP priėjo prie išvados, kad valstybė (-ės) narė (-ės) turės apsvarstyti, ar pakanka duomenų, kuriais remiantis vertinti pateiktą preparatą būtų galima susieti su literatūroje aprašytais vaistiniais preparatais, kaip numatyta Direktyvos 2001/83/EB I priede, kadangi paraiškos susijusios su Direktyvos 2001/83/EB 10a straipsniu (vadinamuoju pripažintu vartojimu).

Neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje nustatytų reikalavimų negalima laikyti įvykdytais ir atitinkamų vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo negalima nustatyti, todėl vaistinių preparatų naudos ir

rizikos santykio negalima laikyti teigiamu. Dėl šios priežasties CHMP rekomendavo sustabdyti visų kitų su šia kreipimosi procedūra susijusių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimą, kadangi biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotiems referenciniams vaistiniams preparatams neirodytas.

Be to, komitetas rekomenduoja sustabdyti susijusių registracijos pažymėjimų galiojimą, nebent atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos šį vaistinį preparatą laiko itin svarbiu vaistu.

Įregistruotą vaistinį preparatą ES valstybės narės gali laikyti itin svarbiu, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamose ES valstybėse narėse ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį.

Atitinkamose ES valstybėse narėse itin svarbiais laikomų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimo sustabdymą galima atidėti, bet ne daugiau kaip dvidešimt keturiems (24) mėnesiams po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistas nebėra itin svarbus, atitinkamo registracijos pažymėjimo galiojimas turi būti sustabdytas.

Dėl visų kitų paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, kurios buvo įtrauktos į šią kreipimosi procedūrą, CHMP laikosi nuomonės, kad pareiškėjai nepateikė informacijos, kuri suteiktų galimybę nustatyti atitinkamų vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, todėl šios paraiškos gauti registracijos pažymėjimą šiuo metu neatitinka registracijos kriterijų.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, su kurių biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susiję klinikiniai bandymai ir (arba) bioanalizė buvo atlikti bendrovėje „Micro Therapeutic Research Labs Limited“ 2012 m. birželio mėn.–2016 m. birželio mėn., registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti jų registracijos pažymėjimą;
- komitetas peržiūrėjo visus turimus duomenis ir informaciją, kurią pateikė registruotojai (pareiškėjai), taip pat informaciją, kurią pateikė „Micro Therapeutic Research Labs Limited“;
- komitetas priėjo prie išvados, kad informacija, kuria pagrįsti registracijos pažymėjimai ir paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra neteisinga ir kad toliau nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą naudos ir rizikos santykis yra neigiamas:
  - įregistruotų vaistinių preparatų, dėl kurių buvo pateikti kiti biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys, tačiau CHMP nusprendė, kad tų duomenų nepakanka šių vaistinių preparatų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti;
  - paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, dėl kurių nebuvo pateikta kitų biologinio ekvivalentiškumo duomenų arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiančių duomenų;
- komitetas priėjo prie išvados, kad tiek registracijos pažymėjimų, tiek paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, kurių atveju buvo kitų duomenų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;

todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, CHMP daro išvadą, kad:

- a. vaistinių preparatų, kurių biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nebuvo pateikti arba kurių pateiktų tokių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti, registracijos pažymėjimų galiojimą reikia sustabdyti, kadangi informacija, kuria remiantis suteikti registracijos pažymėjimai, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Pavienės ES valstybės narės gali kai kuriuos iš šių įregistruotų vaistinių preparatų laikyti itin svarbiais, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį. Jeigu, remdamosi šiais kriterijais, atitinkamos ES valstybių narių nacionalinės kompetentingos institucijos laikosi nuomonės, kad vaistinis preparatas yra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti laikotarpiui, kuriuo šis vaistinis preparatas laikomas itin svarbiu. Šis atidėjimo laikotarpis negali būti ilgesnis kaip 24 mėnesiai po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistinis preparatas nebėra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimas turi būti sustabdytas. Registruotojai privalo per 12 mėnesių nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo pateikti šių ES valstybės (-ių) narės (-ių) itin svarbiais laikomų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, atliktą su ES įregistruotu referenciniu vaistiniu preparatu;

Kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojas privalo, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje nustatytais reikalavimais, remdamasis atitinkamais duomenimis (pvz., biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimo duomenimis), įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, kurio registracijos pažymėjimas šiuo metu galioja.

- b. Paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kuriose nurodytų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nebuvo pateikti arba kurių pateiktų tokių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti, neatitinka registracijos kriterijų, kadangi informacija, kuria remiantis suteikti registracijos pažymėjimai, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 26 straipsnį šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.
- c. Vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas, registracijos pažymėjimus reikia palikti galioti, kadangi šių registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.
- d. Vaistinių preparatų, kurių paraiškos gauti registracijos pažymėjimą įtrauktos į CHMP nuomonės Ia priedą, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, kurio registracijos pažymėjimas šiuo metu galioja, yra įrodytas.