



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nr UR/RD/..0151../2021

Warszawa, 30-03-2021

TAK Pharma Sp. z o.o.
Al. Wojska Polskiego 27/14
01-515 Warszawa

DECYZJA

Na podstawie art. 138 § 1 pkt 2 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2020 r., poz. 256 ze zm., dalej: K.p.a.) i art. 7 ust. 2 w związku z art. 15 ust. 1 pkt 2 oraz w związku z art. 23c pkt 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944 ze zm., dalej: ustawa Prawo farmaceutyczne) w związku z art. 3 i art. 4 Decyzji Wykonawczej Komisji nr C(2018)3623 z dnia 31 maja 2018 r. dotyczącej, w ramach art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających walproinian lub substancje pokrewne (walproinian sodu, kwas walproinowy, walproinian semisodu, walpromid, walproinian magnezu)

1. uchyla się w całości decyzję Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nr OP/DRL/0002/2011 z dnia 19 lipca 2011 r. o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg;
2. wydaje się pozwolenie nr...26.335... na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny następujących warunków zgodnie z Decyzją Komisji Europejskiej nr C(2018)3623 z dnia 31 maja 2018 r. :

1. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności nowych środków mających na celu ograniczenie ryzyka oraz dalszego opisanie wzorców przepisywania walproinianu. Protokół badania powinien być złożony do Komitetu do spraw Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

2. Podmiot odpowiedzialny opracuje i przedstawi materiały edukacyjne według uzgodnionych elementów podstawowych. Materiały te powinny zapewnić poinformowanie lekarza przepisującego o zagrożeniach związanych z ekspozycją na walproinian in utero oraz zrozumienie ich i potwierdzenie ich znajomości przez pacjentów.
3. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie obserwacyjne w celu oceny i określenia najlepszej praktyki zamiany walproinianu na inne leczenie w praktyce klinicznej. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
4. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi ankietę wśród personelu medycznego w celu oceny jego wiedzy i zachowań odnośnie do programu zapobiegania ciąży oraz potwierdzenia otrzymania/korzystania z DHPC i materiałów edukacyjnych. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
5. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi ankietę wśród pacjentów w celu oceny ich wiedzy odnośnie do programu zapobiegania ciąży oraz potwierdzenia otrzymania/korzystania z materiałów edukacyjnych. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
6. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie PASS, najlepiej z wykorzystaniem danych z istniejących rejestrów w celu dalszego opisanie zespołu wad wrodzonych związanego z wewnątrzplodową ekspozycją na leki przeciwdrgawkowe (ang. foetal anticonvulsant syndrome) u dzieci poddanych ekspozycji na walproinian in utero w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
7. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi retrospektywne badanie obserwacyjne w celu przeanalizowania związku między ekspozycją ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych układu nerwowego, w tym autyzmu, u potomstwa. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

Nazwa:

Convival Chrono

Nazwa powszechnie stosowana:

Natrii valproas

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:
tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg

Droga podania:
doustna

Podmiot odpowiedzialny:
**TAK Pharma Sp. z o.o.
Al. Wojska Polskiego 27/14
01-515 Warszawa**

Nazwa i adres wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:
**G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria**

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:
**G.L. Pharma GmbH, Austria
Arnethgasse 3
A-1160 Wiedeń
Austria**

Pełny skład jakościowy:
Substancja czynna:
Sodu walproinian

Substancje pomocnicze:
Kwas cytrynowy jednowodny
Etyloceluloza (100 cps)
Amonu metakrylanu kopolimer (typ B) (Eudragit RS30D) (zawiera kwas sorbinowy)
Talk
Krzemionka koloidalna uwodniona
Magnezu stearynian
Skład otoczki (TEC):
Amonu metakrylanu kopolimer (typ A) (Eudragit RL30D) (zawiera kwas sorbinowy)
Amonu metakrylanu kopolimer (typ B) (Eudragit RS30D) (zawiera kwas sorbinowy)
Trietylu cytrynian
Karmeloza sodowa
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Wanilina

Wielkość opakowania:
Pojemnik ze szkła oranżowego typu III z zamknięciem z PE

50 szt.

- kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	5	0	3	1	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

100 szt.

- kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	5	0	3	5	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pojemnik z HDPE z zamknięciem „snap-on” z LDPE.

50 szt. - kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	4	9	3	1	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

100 szt. - kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	4	9	3	2	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pojemnik z PP z zamknięciem z LDPE

50 szt. - kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	5	0	3	2	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

100 szt. - kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	5	0	3	4	2
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PE

50 szt. - kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	5	0	3	0	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

100 szt. - kod:

5	9	0	9	9	9	1	4	5	0	3	3	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Rodzaj opakowania:

- Pojemnik ze szkła oranżowego typu III, z zamknięciem z PE, zawierającym środek pochłaniający wilgoć lub nie zawierającym środka pochłaniającego wilgoć, w tekturowym pudełku.
- Pojemnik z HDPE z zamknięciem „snap-on” z LDPE, w tekturowym pudełku.
- Pojemnik z PP z zamknięciem z LDPE, zawierającym środek pochłaniający wilgoć lub nie zawierającym środka pochłaniającego wilgoć, w tekturowym pudełku.
- Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PE, zawierającym środek pochłaniający wilgoć lub nie zawierającym środka pochłaniającego wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty.

Okres ważności produktu leczniczego:

5 lat

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Częstotliwość składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego:

Nie ma zastosowania.

Pozwolenie wydaje się na okres 5 lat od daty wydania niniejszej decyzji.

Uzasadnienie

Dnia 31 grudnia 2008 r. podmiot odpowiedzialny TAK Pharma Sp. z o.o. złożył wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Decyzją z dnia 19 lipca 2011 r. nr OP/DRL/0002/2011 Prezes Urzędu Rejestracji Produktów

Lecznicych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odmówił wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg dla podmiotu odpowiedzialnego TAK Pharma Sp. z o.o.

W uzasadnieniu przedmiotowej decyzji Organ orzekł, że powyższy wniosek podlegał ocenie na podstawie art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny nie jest obowiązany do przedstawienia wyników badań nieklinicznych lub klinicznych, jeżeli wykaze, że produkt leczniczy jest odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego, który jest lub był dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub innego państwa członkowskiego Unii Europejskiej, lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, a od daty wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego w którymkolwiek z tych państw od dnia złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej upłynął okres 6 lat, chyba że ochrona patentowa referencyjnego produktu leczniczego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej wygasła wcześniej.

Zgodnie z art. 15 ust. 6 ww. ustawy w brzmieniu wówczas obowiązującym odpowiednikiem produktu leczniczego jest produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności.

Referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu w Polsce jest Depakine Chrono, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, podmiotu odpowiedzialnego Sanofi-Aventis.

Według wytycznej CPMP/EWP/280/96 p.5 Applications for modified release forms essentially similar to a marketed modified release form wnioskodawca powinien przedłożyć badanie biorównoważności po podaniu jednorazowym w warunkach na czczo w porównaniu z produktem referencyjnym.

Dla wnioskowanego produktu leczniczego nie przedstawiono wyników tego badania po jednorazowym podaniu w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym o mocy 300 mg w warunkach na czczo.

W wykazaniu biorównoważności produktu wnioskowanego z referencyjnym produktem leczniczym wymagane jest porównanie takich samych dawek obu produktów w przeliczeniu na zawartość substancji czynnej.

Tymczasem w przedstawionym badaniu biorównoważności wnioskodawca porównał biodostępność produktu wnioskowanego pod nazwą Convulex CR 300 mg z biodostępnością produktu Convulex CR 500 mg. W badaniu tym zastosowano mnożnik (1,11) w celu przekształcenia wyników uzyskanych po podaniu dawki 900 mg w stosunku do dawki 1000 mg.

Zgodnie z wytyczną CPMP/EWP/QWP/1401/98 w badaniu biorównoważności porównuje się takie same dawki produktów leczniczych; zastosowanie mnożnika nie jest akceptowane.

Ponadto w przekazanym badaniu nie zastosowano właściwego produktu referencyjnego (Depakine Chrono 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podmiotu odpowiedzialnego Sanofi-Aventis), lecz użyto produkt Convulex CR 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, który jest lekiem generycznym (odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego).

W związku z tym, że wnioskowany produkt leczniczy jest lekiem odtwórczym, w jego rejestracji, z punktu widzenia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, decydujące znaczenie ma potwierdzona biorównoważność z produktem referencyjnym.

Według obowiązujących w Polsce i UE przepisów prawa farmaceutycznego, wnioskodawca powinien przedłożyć badanie biorównoważności po podaniu jednorazowym w warunkach na czczo dla preparatu Convival Chrono (Natrii valproas), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg wobec analogicznej postaci i mocy leku referencyjnego Depakine Chrono. Brak ww. badania porównawczej biodostępności skutkował decyzją o odmowie wydania pozwolenia dla produktu Convival Chrono, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Pismem z dnia 5 sierpnia 2011 r. (złożony w Urzędzie Rejestracji 8 sierpnia 2011 r.) strona złożyła wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy w związku z intencją dalszej dyskusji na temat zgodności przedstawionych wyników badań z wytycznymi oraz koniecznością wykonania kolejnych badań. Następnie w dniu 1 września 2011 r. wnioskodawca (pismem z dnia 26 sierpnia 2011 r.) złożył wniosek o zawieszenie postępowania w sprawie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (Natrii valproas), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Postanowieniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nr PZ/DRL/0367/2011 z dnia 9 września 2011 r. przedmiotowe postępowanie zostało zawieszone.

Wnioskiem z dnia 2 listopada 2012 r. (data wpływu do Urzędu Rejestracji 9 listopada 2012 r.) strona wystąpiła o podjęcie postępowania i podtrzymała wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy. Postanowieniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nr PP/DRL/0040/2012 z dnia 23 listopada 2012 r. przedmiotowe postępowanie zostało podjęte.

W dniu 24 grudnia 2012 r. wnioskodawca złożył do Urzędu Rejestracji Opinię autorstwa prof. dr hab. n. farm. Edmunda Sieradzkiego dotyczącą produktu leczniczego Convival Chrono (Natrii valproas), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg oraz kopie danych literaturowych.

Po przeanalizowaniu argumentacji zawartej we wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy oraz w przedmiotowej opinii, Prezes Urzędu stwierdził, że przedstawione dane nie pozwalają na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Dokumentacja uzupełniająca, zatytułowana „Opinia”, z merytorycznego punktu widzenia, tzn. bezpieczeństwa i skuteczności stosowania wnioskowanego produktu leczniczego Convival Chrono, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg jako zamiennika oryginalnego preparatu Depakine Chrono, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg nie wniosła żadnych nowych danych w sprawie.

Wobec powyższego, podstawa merytoryczna wydania Decyzji nr OP/DRL/0002/2011 z dnia 19 lipca 2011 r. o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wnioskowanego produktu odtwórczego nie uległa zmianie.

Do strony na podstawie art. 10 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2000 r. Nr 98, poz. 1071 ze zm.), zostało skierowane zawiadomienie dnia 7 lutego 2013 r. o możliwości wypowiedzenia się co do zebranych dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań. Podmiot odpowiedzialny w odpowiedzi na ww. zawiadomienie w dniu 19 lutego 2013 r. złożył do Urzędu Rejestracji pismo z informacją, że złożona w dniu 24 grudnia 2012 r. opinia prof. E. Sieradzkiego zawiera wyczerpujące nowe argumenty przemawiające za brakiem potrzeby wykonywania „niebezpiecznych i zbędnych badań na zdrowych ochotnikach i prośbę o przekazanie ww. opinii do oceny przez niezależnego eksperta”.

Analiza ww. pisma pozwoliła na stwierdzenie, że dostarczone informacje nie zawierały

dodatkowego materiału dowodowego w sprawie. Ocena dołączonej do wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy dokumentacji była sporządzona przez innego niż w pierwszej instancji (nie będącego pracownikiem Urzędu Rejestracji) eksperta.

W związku z powyższym w dniu 21 marca 2013 r. Prezes Urzędu Rejestracji wydał decyzję nr UD/DRL/0002/2013 w sprawie utrzymania w mocy zaskarżonej decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 19 lipca 2011 r. nr OP/DRL/0002/2011 o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Zgodnie z pouczeniem zawartym w ww. decyzji pismem z dnia 29 kwietnia 2013 r. (data wpływu do Urzędu 7 maja 2013 r.) Strona złożyła skargę do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego za pośrednictwem Prezesa Urzędu Rejestracji, na którą to skargę organ odpowiedział pismem z dnia 3 czerwca 2013 r.

Wojewódzki Sąd Administracyjny wyrokiem z dnia 2 grudnia 2013 r. sygn. Akt VI SA/Wa 1629/13 oddalił ww. skargę strony. W odpowiedzi na przedmiotowy wyrok Strona w dniu 24 marca 2014 r. złożyła skargę kasacyjną do Naczelnego Sądu Administracyjnego. W związku z ww. skargą kasacyjną Strony NSA wydał wyrok z dnia 24 lutego 2016 r. sygn. akt II GSK 1349/14 w którym uchylił zaskarżony wyrok i przekazał Wojewódzkiemu Sądowi Administracyjnemu w Warszawie sprawę do ponownego rozpoznania.

W następstwie tego w dniu 5 lipca 2016 r. Wojewódzki Sąd Administracyjny wydał wyrok sygn. akt VI SA/Wa/859/16 w przedmiocie uchylenia decyzji nr UD/DRL/0002/2013 z dnia 21 marca 2013 r. w sprawie utrzymania w mocy zaskarżonej decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 19 lipca 2011 r. nr OP/DRL/0002/2011 o odmowie wydania pozwolenia na dopuszczenie do produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Na przedmiotowy wyrok Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego Organ złożył w dniu 22 września 2016 r. skargę kasacyjną, która to skarga Wyrokiem Naczelnego Sądu Administracyjnego w Warszawie z dnia 20 kwietnia 2017 r. sygnatura akt: II GSK 5294/16 została oddalona.

Według wytycznych określonych w ww. wyroku WSA, a następnie sprecyzowanych w ww. wyroku NSA przy ponownym rozpatrzeniu sprawy należy wszechstronnie i wyczerpująco wyjaśnić sprawę, a w szczególności ocenić przedstawione przez spółkę dowody na okoliczność biorównoważności zgłoszonego produktu leczniczego wobec produktu referencyjnego.

Wobec powyższego organ przeprowadzi postępowanie w II instancji.

Zgodnie z zasadą dwuinstancyjności postępowania administracyjnego i kompetencjami organu II instancji organ rozpatrując wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy jest zobowiązany do powtórnego rozpoznania, wyjaśnienia i rozstrzygnięcia sprawy w całości uwzględniając również wytyczne Sądów określone w ww. wyrokach.

Wyjaśnić również należy, że w postępowaniu II instancyjnym stosuje się te przepisy prawa materialnego, które obowiązują w dniu wydania decyzji oraz uwzględnienia się zmiany stanu faktycznego sprawy, jakie nastąpiły po wydaniu decyzji I instancji. Z zasady prawdy obiektywnej wynika dla organu obowiązek podjęcia wszelkich czynności niezbędnych do dokładnego wyjaśnienia stanu faktycznego, a więc także dopuszczenia nowych dowodów, jeżeli przyczyniają się do wyjaśnienia sprawy.

W dniu 7 czerwca 2017 r. Strona złożyła wniosek o zawieszenie postępowania, które to następnie zostało zawieszone postanowieniem nr PZ/DRL/1194/2017 z dnia 31 sierpnia 2017 r.

Na wniosek strony z dnia 4 września 2017 r. (data wpływu do Urzędu Rejestracji 8 września 2017 r.) w dniu 19 września 2017 r. postanowieniem nr PP/DRL/0116/2017 ww. postępowanie zostało podjęte.

Zgodnie z wcześniejszymi wyrokami sądu dotyczącym powtórnego rozpoznania i rozstrzygnięcia sprawy całość dokumentacji została przekazana do ponownej oceny – dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna w dniu 26 września 2017 r., dokumentacja kliniczna oraz przedkliniczna w dniu 13 października 2017 r., dokumentacja dotycząca opisu systemu monitorowania działań niepożądanych oraz opis sytemu zarządzania ryzykiem w dniu 26 września 2017 r.

Po zaakceptowaniu dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej (w dniu 15 marca 2019 r.), dokumentacji klinicznej i przedklinicznej (w dniu 5 marca 2019 r.), dokumentacji dotyczącej opisu systemu monitorowania działań niepożądanych oraz opis sytemu zarządzania ryzykiem (w dniu 13 sierpnia 2019 r.), do oceny w dniu 13 sierpnia 2019 r. zostały przekazane: Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka dla pacjenta, oznakowanie opakowań, projekty graficzne opakowań.

W dniu 21 lutego 2020 r. wnioskodawca zwrócił się z wnioskiem o przeprowadzenie zmian w trakcie procesu rejestracji dotyczących wytwórców przedmiotowego produktu leczniczego. Powyższe zmiany zostały zaakceptowane 29 maja 2020 r.

W dniu 19 czerwca 2020 r. wnioskiem z dnia 16 czerwca 2020 r. strona zwróciła się o zawieszenie postępowania. W dniu 22 czerwca 2020 r. postanowieniem nr PZ/DRL/0638/2020 ww. postępowanie zostało zawieszone.

Następnie zgodnie z wnioskiem strony z dnia 13 sierpnia 2020 r. (data wpływu do Urzędu Rejestracji 14 sierpnia 2020 r.) postanowieniem nr PP/DRL/0096/2020 z dnia 19 sierpnia 2020 r. postępowanie zostało podjęte.

W dniu 14 sierpnia 2020 r. wnioskodawca złożył do urzędu rejestracji raport z czytelności ulotki. Charakterystyka Produktu Leczniczego, ulotka dla pacjenta, oznakowanie opakowań, projekty graficzne opakowań zostały zaakceptowane w dniu 12 lutego 2021 r.

Po zakończonej analizie przeprowadzonej w postępowaniu odwoławczym dokumentacji klinicznej i przedklinicznej ekspert orzekł, że dokumentacja dotycząca biorównoważności wnioskowanego produktu leczniczego może stanowić podstawę do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg.

Po przeprowadzeniu powtórnego postępowania, na skutek wniesienia ww. wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy, zakończonej decyzją Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia z dnia 19 lipca 2011 r. nr OP/DRL/0002/2011 w sprawie odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono (*Natrii valproas*), tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, organ stwierdza co następuje.

Po zakończonej ocenie całości dokumentacji, a także po zaakceptowaniu Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dla pacjenta, oznakowania opakowań, projektów graficznych opakowań, zgromadzony w sprawie materiał dowodowy wskazuje na wykazanie odpowiedniej jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania ww. produktu leczniczego m.in. poprzez

wykazanie równoważności terapeutycznej z produktem referencyjnym Depakine Chrono 300 mg, tabletki

o przedłużonym uwalnianiu, co umożliwia wydanie pozytywnej decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu ww. produktu leczniczego.

Wydanie pozwolenia jest jednak możliwe z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny warunków wynikających z Decyzji Komisji Europejskiej nr C(2018) 3623 z dnia 31 maja 2018 r.

Ww. Decyzja Komisji określa następujące warunki:

1. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności nowych środków mających na celu ograniczenie ryzyka oraz dalszego opisanie wzorców przepisywania walproinianu. Podmioty odpowiedzialne zachęca się do rozszerzenia trwającego badania wykorzystania leku (DUS). Zgodnie z art. 107n ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE protokół powinien być złożony w ciągu 6 miesięcy od Decyzji Komisji, pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
2. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu opracują i przedstawiają materiały edukacyjne według uzgodnionych elementów podstawowych. Materiały te powinny zapewnić poinformowanie lekarza przepisującego o zagrożeniach związanych z ekspozycją na walproinian in utero oraz zrozumienie ich i potwierdzenie ich znajomości przez pacjentów. Należy je przedłożyć właściwym organom krajowym w ciągu jednego miesiąca od Decyzji Komisji.
3. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą badanie obserwacyjne w celu oceny i określenia najlepszej praktyki zamiany walproinianu na inne leczenie w praktyce klinicznej. Zgodnie z art. 107n ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE protokół powinien zostać złożony w ciągu 6 miesięcy od Decyzji Komisji. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
4. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą ankietę wśród personelu medycznego w celu oceny jego wiedzy i zachowań odnośnie do programu zapobiegania ciąży oraz potwierdzenia otrzymania/korzystania z DHPC i materiałów edukacyjnych. Zgodnie z art. 107n ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE protokół powinien zostać złożony w ciągu 6 miesięcy od Decyzji Komisji. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.
5. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą ankietę wśród pacjentów w celu oceny ich wiedzy odnośnie do programu zapobiegania ciąży oraz potwierdzenia otrzymania/korzystania z materiałów edukacyjnych. Zgodnie z art. 107n ust. 1 Dyrektywy

2001/83/WE protokół powinien zostać złożony w ciągu 6 miesięcy od Decyzji Komisji. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

6. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą badanie PASS, najlepiej z wykorzystaniem danych z istniejących rejestrów w celu dalszego opisanie zespołu wad wrodzonych związanego z wewnątrzplodową ekspozycją na leki przeciwdrgawkowe (ang. Foetal anticonvulsant syndrome) u dzieci poddanych ekspozycji na walproinian in utero w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Zgodnie z art. 107n ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE protokół powinien zostać złożony w ciągu 6 miesięcy od Decyzji Komisji. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

7. Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą retrospektywne badanie obserwacyjne w celu przeanalizowania związku między ekspozycją ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych układu nerwowego, w tym autyzmu, u potomstwa.

Zgodnie z art. 107n ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE protokół powinien zostać złożony w ciągu 6 miesięcy od Decyzji Komisji. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

W związku z powyższym określone zostały następujące warunki:

1. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności nowych środków mających na celu ograniczenie ryzyka oraz dalszego opisanie wzorców przepisywania walproinianu. Protokół badania powinien być złożony do Komitetu do spraw Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

2. Podmiot odpowiedzialny opracuje i przedstawi materiały edukacyjne według uzgodnionych elementów podstawowych. Materiały te powinny zapewnić poinformowanie lekarza przepisującego o zagrożeniach związanych z ekspozycją na walproinian in utero oraz zrozumienie ich i potwierdzenie ich znajomości przez pacjentów.

3. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie obserwacyjne w celu oceny i określenia najlepszej praktyki zamiany walproinianu na inne leczenie w praktyce klinicznej. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

4. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi ankietę wśród personelu medycznego w celu oceny jego wiedzy i zachowań odnośnie do programu zapobiegania ciąży oraz potwierdzenia otrzymania/korzystania z DHPC i materiałów edukacyjnych. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

5. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi ankietę wśród pacjentów w celu oceny ich wiedzy odnośnie do programu zapobiegania ciąży oraz potwierdzenia otrzymania/korzystania z materiałów edukacyjnych. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

6. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi badanie PASS, najlepiej z wykorzystaniem danych z istniejących rejestrów w celu dalszego opisanie zespołu wad wrodzonych związanego z wewnątrzplodową ekspozycją na leki przeciwdrgawkowe (ang. foetal anticonvulsant syndrome) u dzieci poddanych ekspozycji na walproinian in utero w porównaniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

7. Podmiot odpowiedzialny przeprowadzi retrospektywne badanie obserwacyjne w celu przeanalizowania związku między ekspozycją ojca na walproinian a ryzykiem wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych układu nerwowego, w tym autyzmu, u potomstwa. Protokół badania powinien być złożony do PRAC w ciągu 6 miesięcy od dnia wydania decyzji w sprawie dopuszczenia do obrotu. Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC w ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć do PRAC w ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania.

Zgodnie z art. 23c pkt 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, w celu zapewnienia właściwego poziomu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego, Prezes Urzędu może wydać pozwolenie, z wyłączeniem pozwolenia dla produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym określa konieczność spełnienia przez podmiot odpowiedzialny w określonym terminie warunku podjęcia działań, w ramach systemu zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego, w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania tego produktu leczniczego oraz przeprowadzenia badań dotyczących bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia.

Wobec powyższego należy przyjąć, że ze względu na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Convival Chrono zachodzą wyjątkowe okoliczności uzasadniające wydanie decyzji o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu ww. produktu leczniczego z art. 23c pkt 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny określonych, powyżej wskazanych warunków, na które w toku postępowania wyraził zgodę, poprzez złożenie odpowiednich uzupełnień dokumentacji w dniach 10 października 2018 r., 15 lutego 2019 r. oraz 26 czerwca 2019 r.

Zgodnie z art. 138 § 1 pkt 2 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych uchylił zaskarżoną decyzję w całości i w tym zakresie orzekł co do istoty sprawy.

Przed wydaniem niniejszej decyzji, pismem z dnia 18 lutego 2021 r., podmiot odpowiedzialny został poinformowany o przysługującym mu na podstawie art. 10 § 1 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego, prawie do wypowiedzenia się co do zebranych dowodów i materiałów oraz zgłoszonych żądań, przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Convival Chrono, z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny określonych warunków zgodnie z Decyzją Komisji Europejskiej nr C(2018) 3623 z dnia 31 maja 2018 r.

W odpowiedzi na ww. pismo podmiot odpowiedzialny pismem z dnia 11 marca 2021 r. nie wniósł zastrzeżeń do poczynionych ustaleń.

Mając powyższe na uwadze orzeka się jak na wstępie.

Pouczenie:

Od niniejszej decyzji Stronie służy prawo wniesienia skargi do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie. Zgodnie z art. 53 § 1 i art. 54 § 1 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2019 r. poz. 2325 ze zm.) skargę wnosi się za pośrednictwem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie, w terminie 30 dni od dnia doręczenia skarżącemu rozstrzygnięcia w sprawie.



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessać

Otrzymują:

1. Pełnomocnik strony
2. a/a