

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την εισήγηση της διατήρησης και της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Ο γαλλικός οργανισμός φαρμάκων (ANSM) διεξήγαγε από τις 19 έως τις 23 Μαΐου 2014 επιθεώρηση (κωδικός επιθεώρησης GCP-141001-FR) στις εγκαταστάσεις της GVK Biosciences Private Limited, στην οδό Swarna Jayanthi commercial complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Ινδία. Η GVK Biosciences Private Limited/Clinogent θα αναφέρεται εφεξής στο παρόν κείμενο ως «GVK Bio».

Στην έκθεση της γαλλικής επιθεώρησης με ημερομηνία 02 Ιουλίου 2014, στην οποία η GVK Bio απάντησε στις 18 Ιουλίου 2014, και στην τελική έκθεση επιθεώρησης, η οποία εκδόθηκε στις 21 Ιουλίου 2014, αναφέρθηκαν τα ακόλουθα ευρήματα: παραποίηση των δεδομένων των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων (ΗΚΓ) σε κάθε μία από τις 9 δοκιμές που επιθεωρήθηκαν από τον ANSM. Η διαπίστωση αυτή θέτει υπό αμφισβήτηση την αξιοπιστία των λοιπών αποτελεσμάτων των εννέα αυτών κλινικών δοκιμών. Κατά συνέπεια, ο ANSM έκρινε ότι οι μελέτες αυτές αφενός δεν διεξήχθησαν σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (GCP) και, αφετέρου, στερούνται αξιοπιστίας για την τεκμηρίωση των αιτήσεων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Τα περιστατικά παραποίησης των δεδομένων χρονολογούνται μεταξύ Ιουλίου 2008 και 2013 τουλάχιστον. Η συστηματική τους φύση, το παρατεταμένο χρονικό διάστημα κατά το οποίο συνέβαιναν και ο αριθμός των εμπλεκόμενων υπαλλήλων υποδεικνύουν κρίσιμες ελλείψεις στο σύστημα διασφάλισης ποιότητας του κέντρου κλινικών δοκιμών της GVK Bio στο Hyderabad. Τα περιστατικά αυτά είναι επίσης ενδεικτικά των ελλείψεων των υπαλλήλων της GVK Bio όσον αφορά την κατάρτιση, την ενημέρωση και την εξοικειώσή τους με θέματα ορθής κλινικής πρακτικής, της αδυναμίας τους να κατανοήσουν αφενός τη σημασία της ακεραιότητας των δεδομένων και, αφετέρου, τη σοβαρότητα των συνεπειών των πράξεών τους και της πλημμελούς επίβλεψης των κλινικών δοκιμών από τους ερευνητές.

Δεδομένης της σοβαρότητας των παρατυπιών και της μη συμμόρφωσης προς τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής στο κέντρο κλινικών δοκιμών της GVK Bio στο Hyderabad, τίθεται υπό αμφισβήτηση τόσο η αξιοπιστία των μελετών που διεξήχθησαν κατά την περίοδο 2008-2014 στις εγκαταστάσεις που επιθεωρήθηκαν όσο και το κλινικό σκέλος όλων των άλλων δοκιμών βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν πριν από το 2008.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK στις 4 Αυγούστου 2014. Από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) ζητήθηκε να εκτιμήσει τις πιθανές επιπτώσεις των ευρημάτων της επιθεώρησης στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που εγκρίθηκαν βάσει των κλινικών μελετών οι οποίες διενεργήθηκαν στις επιθεωρηθείσες εγκαταστάσεις. Τα επίμαχα φαρμακευτικά προϊόντα απαριθμούνται στο παράρτημα Ι.

Συζήτηση

Η διαδικασία παραπομπής ξεκίνησε στις 25 Σεπτεμβρίου 2014. Κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της CHMP τον Σεπτέμβριο του 2014, η επιτροπή εξέδωσε έναν κατάλογο ερωτήσεων που απευθύνονταν στον συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό, προκειμένου να διευκρινιστεί εάν τα ευρήματα αφορούσαν αποκλειστικά την περίοδο 2008-2014 και συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές ή/και κλινικές δραστηριότητες στις εγκαταστάσεις στο Hyderabad.

Κατά συνεδρίαση του Νοεμβρίου 2014, αφού η GVK Biosciences είχε υποβάλει τις απαντήσεις της στον κατάλογο ερωτήσεων καθώς και σχετικές με το ζήτημα πληροφορίες ενώπιον της CHMP στις 22 Οκτωβρίου 2014, η επιτροπή έκρινε ότι η GVK Biosciences Pvt. Ltd. δεν παρέσχε στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι το πρόβλημα αφορά μόνο μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο ή συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές ή συγκεκριμένα πρόσωπα και κλινικές δραστηριότητες. Δεδομένου ότι η GVK Biosciences Pvt. Ltd. ξεκίνησε τη διεξαγωγή των κλινικών δραστηριοτήτων το 2004, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα

ότι όλες οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας και οι κλινικές δραστηριότητες οι οποίες διεξήχθησαν στις εγκαταστάσεις της GVK Biosciences Pvt. Ltd. στο Hyderabad της Ινδίας θεωρούνται αναξιόπιστες ως προς την τεκμηρίωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των συναφών φαρμακευτικών προϊόντων. Ως εκ τούτου, η CHMP αποφάσισε να επεκτείνει το πεδίο της εξέτασης ώστε να συμπεριληφθούν και μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν κατά την περίοδο 2004-2008. Καταρτίστηκε κατάλογος ερωτήσεων και ζητήθηκε από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να υποβάλουν δεδομένα που να αποδεικνύουν, για κάθε την περίπτωση, τη βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων τους με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Οι απαντήσεις των ΚΑΚ ελήφθησαν δεόντως υπόψη, τα δε επιχειρήματα και τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες.

- Κατηγορία 1: Δεν υποβλήθηκε νέα αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας ούτε υποβλήθηκαν δεδομένα για την τεκμηρίωση της ισοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (εκτός από τις μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διεξήχθησαν στις εγκαταστάσεις της GVK Biosciences στο Hyderabad)
- Κατηγορία 2: Υποβλήθηκε νέα αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας
- Κατηγορία 3: Υποβλήθηκε νέα αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ

Οι σχετικές διαβουλεύσεις πραγματοποιήθηκαν στο πλαίσιο της συνεδρίασης ολομέλειας της CHMP τον Δεκέμβριο του 2014, κατά την οποία η CHMP ενέκρινε την παραπάνω ταξινόμηση.

Εκτιμήσεις σχετικά με το σύνολο των προϊόντων που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι ενδέχεται η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας να διαφέρει μεταξύ προϊόντων. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία θα είναι υψηλότερη από την επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι μικρότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία θα υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξη της ή την πλήρη έλλειψή της.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω εκτιμήσεων, στις περιπτώσεις όπου δεν τεκμηριώνεται βιοϊσοδυναμία, η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος δεν είναι θετική, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο προβλημάτων ως προς την ασφάλεια/την ανεκτικότητα ή την αποτελεσματικότητα.

Συμπληρωματικά προς τις μελέτες που υποβλήθηκαν, ορισμένοι ΚΑΚ προέβαλαν το επιχειρήμα ότι κάποιοι έλεγχοι και επιθεωρήσεις που διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις της GVK Biosciences Pvt. Ltd. στο Hyderabad της Ινδίας είχαν θετική έκβαση και, ως εκ τούτου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αποδεικτικά στοιχεία για την υποστήριξη της αξιοπιστίας των μελετών βιοϊσοδυναμίας που διεξήχθησαν στις εγκαταστάσεις και, άρα, για τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας. Δεδομένης όμως της φύσης, της σοβαρότητας και της έκτασης των παρατυπιών οι οποίες διαπιστώθηκαν κατά την επιθεώρηση του ANSM τον Μάιο του 2014 ως προς την ορθή κλινική πρακτική, τα επιχειρήματα αυτά δεν αποδεικνύουν

την αξιοπιστία των συγκεκριμένων μελετών. Οι έλεγχοι και οι επιθεωρήσεις που αναφέρθηκαν, περιλαμβανομένων όσων πραγματοποιήθηκαν στις επίμαχες εγκαταστάσεις μετά την επιθεώρηση του ANSM κατά την οποία διαπιστώθηκαν οι παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική, δεν παρέχουν επαρκείς διασφαλίσεις, καθώς ενδέχεται να μην έχουν εντοπίσει σοβαρές παρατυπίες, ακόμη και εάν αυτές υπήρχαν. Κατά συνέπεια, η CHMP δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο οι κρίσιμες παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική στις εγκαταστάσεις να έχουν επηρεάσει τις εν λόγω μελέτες. Ως εκ τούτου, η CHMP είναι της γνώμης ότι, βάσει των μελετών, η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν μπορεί να αποδειχθεί.

Η αποδεικτική ισχύς των αποτελεσμάτων και των ελέγχων της ακεραιότητας των δεδομένων που διεξήχθησαν από τους ΚΑΚ δεν επαρκεί για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας βάσει των μελετών που διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις της GVK Bio-Hyderabad και, κατά συνέπεια, δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή ως βάση τεκμηρίωσης μιας άδειας κυκλοφορίας.

Κάποιοι από τους ΚΑΚ υποστήριξαν επίσης ότι από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που συλλέχθηκαν σχετικά με τα φαρμακευτικά τους προϊόντα δεν προκύπτουν προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μη βιοϊσοδυναμία, όπως μειωμένη αποτελεσματικότητα ή μειωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Η CHMP είναι, ωστόσο, της άποψης ότι ο μη εντοπισμός σημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις, καθώς δεν τεκμηριώνεται ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης είχαν σχεδιασθεί ώστε να εντοπίζουν τέτοιου είδους σήματα.

Ορισμένοι ΚΑΚ υπέβαλαν αποτελέσματα βάσει στοιχείων βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς που δεν κυκλοφορούν στην ΕΕ. Σύμφωνα με το άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ πρέπει να αποδεικνύεται. Κατά συνέπεια, οι προαναφερθείσες μελέτες δεν μπορεί να θεωρηθούν ότι ικανοποιούν τα κριτήρια του άρθρου 10.

Ορισμένοι ΚΑΚ υπέβαλαν στοιχεία βιοϊσοδυναμίας από μελέτη κατά την οποία είχαν προκύψει κρίσιμα ως προς την ορθή κλινική πρακτική ζητήματα, τα οποία δεν διευθετήθηκαν. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, λόγω της κρισιμότητας των ζητημάτων αυτών, δεν ήταν δυνατόν να τεκμηριωθεί βάσει των συγκεκριμένων μελετών η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας 1

Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται προϊόντα για τα οποία οι ΚΑΚ δεν υπέβαλαν αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας ούτε υπέβαλαν μελέτες βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ οι οποίες να διεξήχθησαν σε εγκαταστάσεις άλλες από αυτές της GVK Biosciences Pvt. Ltd. στην Ινδία, ή προϊόντα για τα οποία οι ΚΑΚ δεν υπέβαλαν καμία μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Παρόλα αυτά, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, πολλοί ΚΑΚ προέβαλαν διάφορα επιχειρήματα όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία αξιολογήθηκαν με προσοχή.

Εν κατακλείδι, δεδομένης της αδυναμίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων της κατηγορίας 1 δεν μπορούν να τεκμηριωθούν και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας 2

Η κατηγορία αυτή αφορά φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία οι ΚΑΚ έχουν υποβάλει αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (αίτηση απαλλαγής βάσει των κριτηρίων του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης-BCS που περιγράφεται στο Παράρτημα ΙΙΙ των Κατευθυντήριων γραμμών CPMR/EWP/QWP/1401/98 για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας).

Η CHMP έκανε δεκτή την αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για τα προϊόντα του Παραρτήματος ΙΑ που περιέχουν λεβετιρακετάμη, λεβοσετιριζίνη και μετοκλοπραμίδη. Κατά συνέπεια, η βιοϊσοδυναμία θεωρείται αποδεδειγμένη και η σχέση οφέλους-κινδύνου των συγκεκριμένων προϊόντων παραμένει θετική, η δε CHMP εισηγείται τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας τους.

Όσον αφορά τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας 2 (προϊόντα του παραρτήματος ΙΒ που περιέχουν δονεπεξίλη), η τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας τους με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν είναι δυνατή για τους ακόλουθους λόγους:

- Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο απορρόφησης του διασπειρόμενου στο στόμα σκευάσματος διά της στοματικής κοιλότητας
- Διαφορές στη σύνθεση -το υπό δοκιμή προϊόν περιέχει έκδοχα κρίσιμης σημασίας τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την εικόνα της φαρμακοκινητικής του φαρμακευτικού προϊόντος (απορρόφηση).

Λόγω της αδυναμίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, δεν μπορεί να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική. Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των επίμαχων προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας 3

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται προϊόντα για τα οποία οι ΚΑΚ έχουν υποβάλει δεδομένα από μελέτες βιοϊσοδυναμίας με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ οι οποίες διεξήχθησαν σε εγκαταστάσεις άλλες από αυτές της GVK Biosciences Pvt. Ltd. στο Hyderabad της Ινδίας.

Όσον αφορά τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας 3 (προϊόντα του παραρτήματος ΙΑ τα οποία περιέχουν βενδροφλουμεθειαζίδη, βοσεντάνη, φεξοφенаδίνη, λανσοπραζόλη, νεμπιβολόλη και βενλαφαξίνη), η CHMP είναι της γνώμης ότι τα αποτελέσματα των υποβληθεισών δοκιμών τεκμηριώνουν τη βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου για τα συγκεκριμένα προϊόντα κρίνεται θετική, η δε CHMP εισηγείται τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας τους.

Όσον αφορά τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας 3 (προϊόντα του παραρτήματος ΙΒ που περιέχουν κλινδαμυκίνη, εσομεπραζόλη, φαινοξυμεθυλοπενικιλλίνη, τριμεταζιδίνη), η τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας τους με προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν είναι δυνατή για τους ακόλουθους λόγους:

- Δεν είναι σαφής η ταυτότητα του προϊόντος δοκιμής που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη με το εγκεκριμένο προϊόν.
- Δεν υποβλήθηκε πλήρης έκθεση για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, παρά μόνο περίληψη μελέτης.
- Το προϊόν αναφοράς δεν είναι εγκεκριμένο στην ΕΕ.
- Δεν έχει υποβληθεί μελέτη για προϊόν τροποποιημένης αποδέσμευσης σε σταθερή κατάσταση.
- Δεν έχει υποβληθεί μελέτη μίας δόσης για προϊόν τροποποιημένης αποδέσμευσης,
- παρά μόνο περίληψη μιας βασικής μελέτης.
- Το υπό δοκιμή προϊόν είχε λήξει κατά τον χρόνο διεξαγωγής της μελέτης.
- Δεν έχει υποβληθεί πλήρης βιοαναλυτική έκθεση.
- Δεν είναι αποδεκτή η αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για προϊόν χαμηλότερης περιεκτικότητας, καθώς δεν υποβλήθηκαν συγκριτικές μελέτες διάλυσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη βιοϊσοδυναμία.

Στο πλαίσιο της αξιολόγησής της η CHMP επεσήμανε επίσης ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πραβαστατίνη εξαιρούνται από τη συγκεκριμένη διαδικασία καθώς δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Αφού έλαβε υπόψη την έκθεση της επιθεώρησης του ANSM, τα διαθέσιμα δεδομένα και όλα τα επιχειρήματα που διατυπώθηκαν στις απαντήσεις των ΚΑΚ, η CHMP, κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της τον Ιανουάριο του 2015, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι λόγω της αδυναμίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν μπορεί να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η ανεκτικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την εικόνα του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, διότι η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας ενδέχεται να διαφέρει μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία θα είναι υψηλότερη από την

επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι μικρότερη από εκείνη του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία θα υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξή της ή την πλήρη έλλειψή της. Λόγω αυτής της αβεβαιότητας και των συνεπαγόμενων ανησυχιών ως προς την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα, η σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων δεν είναι θετική.

Κατόπιν αξιολόγησης των απαντήσεων των ΚΑΚ και της δέουσας εξέτασης όλων των επιχειρημάτων τους, η CHMP κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα (Παράρτημα ΙΑ, φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενδροφλουμεθειαζίδη, βοσεντάνη, φεξοφenaδίνη, λανσοπραζόλη, λεβετιρακετάμη, λεβοσετιριζίνη, μετοκλοπραμίδη, νεμπιβολόλη και βενλαφαξίνη) για τα οποία υποβλήθηκαν, αξιολογήθηκαν και έγιναν δεκτές από τη CPMP μελέτες βιοϊσοδυναμίας που δεν διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις της GVK Biosciences στο Hyderabad ή για τα οποία υποβλήθηκαν, αξιολογήθηκαν και έγιναν δεκτές αιτήσεις απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας βάσει των κριτηρίων του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS), όπως περιγράφεται στο Παράρτημα ΙΙΙ των Κατευθυντήριων γραμμών για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας (CPMP/EWP/QWP/1401/98), η CHMP είναι της γνώμης ότι η βιοϊσοδυναμία τους είναι τεκμηριωμένη.

Η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων του Παραρτήματος ΙΑ παραμένει θετική και, ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας τους.

- Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα (Παράρτημα ΙΒ) για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας είτε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν κρίθηκαν ανεπαρκή από τη CHMP για την τεκμηρίωση θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων, η CHMP είναι της γνώμης ότι δεν τεκμηριώνεται η βιοϊσοδυναμία με εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς στην ΕΕ και, κατά συνέπεια, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων δεν είναι θετική.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την αναστολή των συγκεκριμένων αδειών κυκλοφορίας (Παράρτημα ΙΒ), εκτός εάν το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας από τις αρμόδιες εθνικές αρχές. Η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας μπορεί να αναβάλλεται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη για χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει τους είκοσι τέσσερις μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα τα κράτη μέλη παύσουν να θεωρούν ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας.

Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που απαριθμούνται στο παράρτημα ΙΒ μπορούν να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων

εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στα κράτη μέλη και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου.

Όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας για τις οποίες η CHMP εισηγήθηκε αναστολή, η επιτροπή όρισε ως προϋπόθεση άρσης της αναστολής την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας των αντίστοιχων φαρμακευτικών προϊόντων με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, βάσει μελέτης βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Διαδικασία επανεξέτασης

Έπειτα από την έγκριση της γνώμης της CHMP κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Ιανουάριο του 2015, παραλήφθηκε αίτημα επανεξέτασης που υποβλήθηκε από τους ακόλουθους ΚΑΚ:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma και Labesfal Genéricos (για την αλενδρονάτη)
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG, και Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (για την ιρβεσαρτάνη υδροχλωροθειαζιδη και την ιρβεσαρτάνη)
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd και betapharm Arzneimittel GmbH (για την διπυριδαμόλη και τη λεβετιρακετάμη)
4. Neo Balkanika (για τη νεμπιβολόλη)
5. Genericon Pharma Austria (για τη νεμπιβολόλη).

Οι ΚΑΚ, προς στήριξη του αιτήματος επανεξέτασης που υπέβαλαν, προέβαλαν το επιχείρημα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων τους, η άδεια κυκλοφορίας των οποίων έχει ανασταλεί, είναι θετική. Η CHMP έλαβε υπόψη και αξιολόγησε τα υποβληθέντα επιχειρήματα.

Τα συμπεράσματα της CHMP ως προς τα δύο αυτά σημεία που έθιξε στην αιτιολόγησή του ο ΚΑΚ παρατίθενται στη συνέχεια.

• Αίτηση επανεξέτασης της αλενδρονάτης:

Σημασία της θεραπείας με αλενδρονάτη για τους ασθενείς: Οι ΚΑΚ υποστηρίζουν τη σημασία της θεραπείας με αλενδρονάτη για τους ασθενείς και της διαρκούς διαθεσιμότητας του φαρμάκου για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας.

Αναγνωρίζεται ότι η αλενδρονάτη καταλαμβάνει σημαντική θέση στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Ωστόσο, η συνταγογράφηση φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η άδεια κυκλοφορίας έχει ανασταλεί μπορεί να αντικαθίσταται με άλλο γενόσημο φάρμακο ή με το αρχικό προϊόν. Επιπλέον, γίνεται παραπομπή στη γνώμη της CHMP, σύμφωνα με την οποία ορισμένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της προς θεραπεία νόσου. Στις περιπτώσεις που για τους παραπάνω λόγους οι αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας μπορεί να αναβάλλεται για όσο χρονικό διάστημα το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας (χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει τους είκοσι τέσσερις μήνες από την απόφαση της Επιτροπής).

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι το συγκεκριμένο επιχείρημα δεν υποκαθιστά την ανάγκη τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν διενεργήθηκαν όλες οι φάσεις της μελέτης στις εγκαταστάσεις της GVK Bio: Στην αρχική υποβολή, ο ΚΑΚ διενήργησε μελέτη βιοϊσοδυναμίας η οποία συνέκρινε το υπό δοκιμή προϊόν Alendronate Sodium 70 mg δισκία με το αρχικό προϊόν που κυκλοφορεί στην Ευρώπη, το Fosamax 70 mg δισκία, σε υγιείς, ενήλικες άρρενες υπό συνθήκες νηστείας. Η κλινική φάση της μελέτης διενεργήθηκε στις εγκαταστάσεις της GVK Bio. Οι φάσεις βιοανάλυσης, φαρμακοκινητικής και στατιστικής διενεργήθηκαν από άλλο συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό.

Στις κλινικές εγκαταστάσεις στις οποίες διενεργήθηκε η μελέτη εντοπίστηκαν σημαντικά ευρήματα και, λαμβανομένης υπόψη της σοβαρότητας των ελλείψεων που προσδιορίστηκαν, τα δεδομένα που προέκυψαν από τις κλινικές εγκαταστάσεις δεν κρίνονται αξιόπιστα από τη CHMP. Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ανάλυση των δειγμάτων πλάσματος σε άλλο συμβεβλημένο ερευνητικό οργανισμό δεν μπορεί να αναιρέσει το ότι τα δεδομένα που προέκυψαν δεν είναι αξιόπιστα.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι το προαναφερόμενο επιχείρημα που προέβλεπαν οι ΚΑΚ δεν υποκαθιστά την ανάγκη τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να γίνει αποδεκτό.

Υποβολή νέων επιστημονικών δεδομένων: Οι ΚΑΚ ενημέρωσαν τη CHMP ότι έχουν ξεκινήσει τις απαιτούμενες ενέργειες για τη διενέργεια νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας. Η επιτροπή έλαβε υπόψη της τη συγκεκριμένη πληροφορία, ωστόσο, καθώς δεν υποβλήθηκαν δεδομένα της εν λόγω μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 31, δεν μπορεί να ληφθεί υπόψη στο πλαίσιο της συγκεκριμένης επισκόπησης.

Ως εκ τούτου, ο ΚΑΚ πρέπει να τεκμηριώσει τη βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Μετεγκριτική εμπειρία: Ο ΚΑΚ πρόβαλε ως επιχείρημα τη μακροχρόνια μετεγκριτική εμπειρία περίπου επτά ετών για τα σκευάσματα που περιέχουν αλενδρονικό οξύ.

Η CHMP έλαβε υπόψη ότι από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης που συλλέχθηκαν από τις αρμόδιες εθνικές αρχές δεν προκύπτουν προβλήματα τα οποία θα μπορούσαν να αποδοθούν σε μη βιοϊσοδυναμία, όπως μειωμένη αποτελεσματικότητα ή μειωμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα. Ωστόσο, η CHMP θεωρεί ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης ενδέχεται να στερούνται της ικανότητας ανίχνευσης σήματος σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια και την ανεκτικότητα, η έλλειψη δε οποιουδήποτε σήματος φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου απουσία τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Τέλος, επισημαίνεται ότι η βιοϊσοδυναμία ενός γενόσημου προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται σύμφωνα με τα κριτήρια που ορίζονται στο άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και στην κατευθυντήρια γραμμή για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας.

Για τους προαναφερθέντες λόγους, η έλλειψη αποδείξεων βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να υποκατασταθεί με δεδομένα μετεγκριτικής εμπειρίας.

- **Αίτηση επανεξέτασης της ιρβεσαρτάνης και της ιρβεσαρτάνης υδροχλωροθειαζίδης:**

Τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με βάση ένα μη ευρωπαϊκό σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για την ιρβεσαρτάνη: Για τον ευρωπαϊκό φάκελο άδειας κυκλοφορίας για το Irbesartan 75, 150 και 300 mg δισκία, διενεργήθηκε η ακόλουθη μελέτη βιοϊσοδυναμίας: μελέτη βιοϊσοδυναμίας του Irbesartan επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιεκτικότητας 300 mg με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, το APROVEL 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Ακολούθως, για τον αυστραλιανό φάκελο γενόσημου φαρμάκου, διενεργήθηκε μελέτη βιοϊσοδυναμίας του Irbesartan επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 300 mg με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην Αυστραλία, το AVAPRO 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Ο ΚΑΚ ισχυρίζεται ότι τα δεδομένα που προέκυψαν από την αυστραλιανή μελέτη μπορούν να εφαρμοσθούν στην ΕΕ. Επιπλέον, ο ΚΑΚ ισχυρίζεται ότι το άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ αφήνει ευρύ περιθώριο ερμηνείας και δεν αναφέρεται ρητά ότι πρέπει να χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικό προϊόν

αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Σύμφωνα με τον ΚΑΚ, κάτι τέτοιο αναφέρεται μόνο στην κατευθυντήρια γραμμή για τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Τέλος, ο ΚΑΚ αναφέρει ότι η επανάληψη της μελέτης βιοϊσοδυναμίας θα είχε ως αποτέλεσμα την επιβεβαίωση όσων γνωρίζει ήδη ο ΚΑΚ, ήτοι ότι το υπό δοκιμή προϊόν ιρβεσαρτάνης είναι βιοϊσοδύναμο με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Σε αυτήν την περίπτωση, οι εθελοντές θα εκτεθούν άνευ λόγου στο φαρμακευτικό προϊόν χωρίς να υπάρχει σαφής ανάγκη, κάτι που δεν είναι αποδεκτό από ηθικής απόψεως.

Σε ό,τι αφορά τα γενόσημα προϊόντα που λαμβάνουν έγκριση δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας έναντι φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς αποτελεί προαπαιτούμενο. Το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς πρέπει να έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ, στο πλαίσιο των διαδικασιών της ΕΕ που περιγράφονται στο άρθρο 6 και σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ΕΕ που ορίζονται στο άρθρο 8 της συγκεκριμένης οδηγίας.

Με την επιφύλαξη της ως άνω απαίτησης, η CHMP εξέτασε την επιχειρηματολογία των ΚΑΚ και έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν από επιστημονικής απόψεως την ομοιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων αναφοράς που κυκλοφορούν στην Αυστραλία και στην ΕΕ (π.χ. οι εγκαταστάσεις παρασκευής είναι άγνωστες, η ποσοτική σύνθεση είναι άγνωστη).

Η υποβληθείσα μελέτη δεν τεκμηριώνει τη βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Συμπερασματικά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ δεν κρίνονται κατάλληλα για τη στήριξη της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με βάση ένα μη ευρωπαϊκό σχέδιο διαχείρισης κινδύνου για την ιρβεσαρτάνη υδροχλωροθειαζίδη: Για τον ευρωπαϊκό φάκελο άδειας κυκλοφορίας για το Irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg και 300 mg/25 mg, διενεργήθηκε η ακόλουθη μελέτη βιοϊσοδυναμίας: μελέτη βιοϊσοδυναμίας για το Irbesartan + Hydrochlorothiazide επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιεκτικότητας 300/25 mg με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, το COAPROVEL 300/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Ακολούθως, για τον αυστραλιανό φάκελο γενόσημου φαρμάκου, διενεργήθηκε μελέτη βιοϊσοδυναμίας του Irbesartan Hydrochlorothiazide επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 300 mg/25 mg της Alembic με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην Αυστραλία, το AVAPRO HCT 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Με βάση την επιχειρηματολογία που παρουσιάστηκε ανωτέρω για το Irbesartan, ο ΚΑΚ ισχυρίζεται ότι τα δεδομένα που προέκυψαν από την αυστραλιανή μελέτη μπορούν να εφαρμοσθούν και στην ΕΕ. Λαμβάνοντας υπόψη την επιχειρηματολογία των ΚΑΚ, η CHMP επιβεβαιώνει τη γνώμη της και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ δεν κρίνονται κατάλληλα για τη στήριξη της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

- **Αίτηση επανεξέτασης της λεβετιρακετάμης και της διπυριδαμόλης:**

Νέα επιστημονικά δεδομένα: Οι ΚΑΚ υπέβαλαν αίτηση απαλλαγής από την υποχρέωση διεξαγωγής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για τη λεβετιρακετάμη και νέα μελέτη βιοϊσοδυναμίας για τη διπυριδαμόλη. Οι ΚΑΚ δεν υπέβαλαν τα προαναφερόμενα επιστημονικά δεδομένα πριν από την έκδοση της αρχικής γνώμης.

Όπως αναφέρεται στο άρθρο 62 παράγραφος 1 εδάφιο 4 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και στο άρθρο 32 παράγραφος 4 εδάφιο 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ «η διαδικασία επανεξέτασης μπορεί να αφορά μόνο τα σημεία της αρχικής γνώμης που είχε εκ των προτέρων επισημάνει ο αιτών και μπορεί να βασίζεται μόνο σε επιστημονικά στοιχεία τα οποία ήταν διαθέσιμα κατά την έκδοση της αρχικής γνώμης της επιτροπής». Ως εκ τούτου, τα εν λόγω επιστημονικά στοιχεία δεν μπορούν να ληφθούν υπόψη κατά τη διαδικασία επανεξέτασης.

Αποτελέσματα επιθεώρησης και ελέγχου στις εγκαταστάσεις της GVK Bio στο Hyderabad χωρίς ευρήματα που να εγείρουν ανησυχίες: Οι ΚΑΚ υποστηρίζουν ότι καθώς ο έλεγχος ορθής κλινικής πρακτικής που διενήργησε ο Οργανισμός Φαρμάκων του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA) σχετικά με μια μελέτη που διενεργήθηκε στις εγκαταστάσεις της εταιρείας δεν προσδιόρισε καμία κρίσιμη και μείζονος σημασίας παράβαση ορθής κλινικής πρακτικής, δεν δικαιολογούνται τα πορίσματα της CHMP, σύμφωνα με τα οποία οι μελέτες που διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις της GVK Bio δεν αποτελούν αξιόπιστα στοιχεία κατάδειξης της βιοϊσοδυναμίας. Οι ΚΑΚ επισημαίνουν επίσης ότι έχουν λάβει υπόψη τη γνώμη σχετικά με τους ελέγχους ορθής κλινικής πρακτικής που διενεργήθηκαν από πελάτες της GVK Bio (υποδηλώνοντας ότι οι εν λόγω έλεγχοι ήταν ακατάλληλοι αφού δεν προσδιόρισαν καμία σοβαρή παραβίαση ορθής κλινικής πρακτικής στις εγκαταστάσεις της GVK Bio). Οι ΚΑΚ ισχυρίζονται ότι η εν λόγω γενίκευση μπορεί να αιτιολογηθεί μόνο εάν υποβληθούν αποδεικτικά στοιχεία ότι οι μεμονωμένοι έλεγχοι δεν διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα κατάλληλα πρότυπα, τέτοια όμως στοιχεία δεν έχουν υποβληθεί.

Η CHMP αναγνωρίζει ότι επί μακρό χρονικό διάστημα αρκετοί έλεγχοι που διενεργήθηκαν από πελάτες της GVK και επιθεωρήσεις από τις αρμόδιες αρχές στις εγκαταστάσεις της GVK Bio στο Hyderabad δεν εντόπισαν κρίσιμα ευρήματα. Ωστόσο, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα ευρήματα του ANSM το 2014 ήταν σοβαρά σε ό,τι αφορά τον αντίκτυπο στην ακεραιότητα των μελετών.

Τα αποτελέσματα και οι έλεγχοι της ακεραιότητας των δεδομένων που διεξήχθησαν από τους ΚΑΚ δεν κρίθηκαν επαρκή για να υπερσχύσουν της επιθεώρησης του ANSM στις εγκαταστάσεις της GVK Bio στο Hyderabad.

Επιπλέον, οι επιθεωρήσεις των ρυθμιστικών αρχών τηρούν μια διαδικασία δειγματοληψίας στην οποία ελέγχονται λεπτομερώς συγκεκριμένα μέρη μιας ορισμένης δραστηριότητας για να τεκμηριωθεί εάν η εκτέλεση της εν λόγω δραστηριότητας είναι σύμφωνη με όλες τις συναφείς κατευθυντήριες γραμμές και τους κανονισμούς. Αυτό σημαίνει ότι η επιτυχής έκβαση μιας συγκεκριμένης επιθεώρησης δεν μπορεί να αποτελέσει εγγύηση ότι όλες οι διεργασίες εκτελούνται σωστά σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής, ενώ σε καμία περίπτωση δεν επιτρέπει την παράβλεψη των ευρημάτων μιας προηγούμενης επιθεώρησης.

Τέλος, η CHMP έκρινε ότι η GVK Bio δεν παρέσχε στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το πρόβλημα αφορά μόνο μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο ή συγκεκριμένες κλινικές δοκιμές ή συγκεκριμένα πρόσωπα και κλινικές δραστηριότητες. Δεδομένου ότι η GVK Bio ξεκίνησε τη διεξαγωγή των κλινικών δραστηριοτήτων το 2004, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι όλες οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας και οι κλινικές δραστηριότητες οι οποίες διεξήχθησαν στις εγκαταστάσεις της GVK Bio στο Hyderabad της Ινδίας θεωρούνται αναξιόπιστες για τη στήριξη της σχέσης οφέλους-κινδύνου των οικείων φαρμακευτικών προϊόντων.

Κατά συνέπεια, η CHMP επιβεβαιώνει ότι δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο οι κρίσιμες παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική να έχουν επηρεάσει την ακεραιότητα των επιστημονικών στοιχείων άλλων μελετών βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις και ότι, ως εκ τούτου, οι μελέτες παραμένουν αναξιόπιστες. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι εν λόγω μελέτες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και, συνεπώς, τη στήριξη της άδειας κυκλοφορίας για γενόσημο προϊόν.

- **Αίτηση της Neo-Balkanika για την επανεξέταση της νεμπιβολόλης:**

Ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι δεν έλαβε την επίσημη κοινοποίηση συμπερίληψης του προϊόντος στη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31. Συνεπώς, για τη διασφάλιση του δικαιώματος της υπεράσπισης της εταιρείας λήφθηκαν υπόψη τα δεδομένα που υποβλήθηκαν κατά το στάδιο της επανεξέτασης.

Η Neo-Balkanika υπέβαλε τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας (PK-05-035) η οποία είχε ήδη υποβληθεί κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας του Nebivolol 5 mg δισκία,

με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση και τους ίδιους παραγωγούς. Η CHMP είχε ήδη αξιολογήσει τη συγκεκριμένη μελέτη και έχει αποφανθεί ότι αποτελεί απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας, καθώς και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας κρίνεται θετική.

Συμπερασματικά, η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ είναι επιβεβαιωμένη και, ως εκ τούτου, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της νεμπιβολόλης της Neo Balkanika είναι θετική.

- **Αίτηση της Genericon Pharma Austria για την επανεξέταση της νεμπιβολόλης**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε μελέτη βιοϊσοδυναμίας για τη νεμπιβολόλη κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης. Ο ΚΑΚ δεν άσκησε το δικαίωμα υποβολής των προαναφερθέντων επιστημονικών στοιχείων προς αξιολόγηση πριν από την έκδοση της αρχικής γνώμης.

Σύμφωνα με το άρθρο 62 παράγραφος 1 εδάφιο 4 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και το άρθρο 32 παράγραφος 4 εδάφιο 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ *«η διαδικασία επανεξέτασης μπορεί να αφορά μόνο τα σημεία της αρχικής γνώμης που είχε εκ των προτέρων επισημάνει ο αιτών και μπορεί να βασίζεται μόνο σε επιστημονικά στοιχεία τα οποία ήταν διαθέσιμα κατά την έκδοση της αρχικής γνώμης της επιτροπής»*. Συνεπώς, τα συγκεκριμένα επιστημονικά στοιχεία δεν μπορούν να ληφθούν υπόψη κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης.

- **Γενικό πόρισμα της διαδικασίας επανεξέτασης**

Με βάση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των πληροφοριών που υποβλήθηκαν στο πλαίσιο της αρχικής αξιολόγησης και των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης που προέβησαν οι ΚΑΚ, η CHMP:

- Απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της νεμπιβολόλης της Neo Balkanika είναι θετική και, ως εκ τούτου, η νεμπιβολόλη της Neo Balkanika περιλαμβάνεται στον κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία συνιστάται διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας.
- Επιβεβαιώνει την προηγούμενη σύστασή της για αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία δεν έχει τεκμηριωθεί βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αφορά η επιθεώρηση στη GVK Bio
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και τη GVK Bio
- Η PRAC εξέτασε τους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλαν γραπτώς οι ΚΑΚ.
- Η επιτροπή κατέληξε, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική για τις άδειες κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ούτε αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα ΙΒ)

- Όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων του παραρτήματος ΙΑ που περιέχουν βενδροφλουμεθειαζίδη, βοσεντάνη, φεξοφενανδίνη, λανσοπραζόλη, λεβετιρακετάμη, λεβοσετιριζίνη, μετοκλοπραμίδη, νεμπιβολόλη και βενλαφαξίνη, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CHMP εισηγείται:

- a. Την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ούτε αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα ΙΒ), καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική.

Ο όρος για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, διατυπώνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται με συναίνεση την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΒ.

Ορισμένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου.

Στις περιπτώσεις που για τους παραπάνω λόγους οι αρμόδιες εθνικές αρχές θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας μπορεί να αναβάλλεται για όσο χρονικό διάστημα το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας. Η διάρκεια της αναστολής δεν πρέπει να υπερβαίνει τους είκοσι τέσσερις μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα τα κράτη μέλη παύσουν να θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας.

Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

- b. Τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων έχει αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα ΙΑ), καθώς η σχέση οφέλους-κινδύνου των συγκεκριμένων αδειών κυκλοφορίας είναι θετική.