

Приложение II

Научни заключения и основания за препоръки за поддържане и временно спиране на разрешенията за употреба

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка

На 19-23 май 2014 г. френската агенция по лекарствата (ANSM) извърши проверка (референция GCP-141001-FR на проверката) на GVK Biosciences Private Limited, търговски комплекс Swarna Jayanthi, Ameerpet, Хайдарабад 500 038, Индия. За целите на този доклад, GVK Biosciences Private Limited/Clinogent ще бъде наричан по-долу "GVK Bio".

В доклада от френската проверка от 2 юли 2014 г., на който GVK Bio са отговорили на 18 юли 2014 г. и в окончателния доклад от проверката, издаден на 21 юли 2014 г., са съобщени следните резултати: манипулации на данните от електрокардиограмите (ЕКГ) са открити във всяко едно от 9-те изпитвания, проверени от ANSM. Тези манипулации с данни хвърлят съмнения относно автентичността на всички останали клинични протоколи от тези девет клинични изпитвания. Затова ANSM счита, че тези данни не отговарят на добрата клинична практика (ДКП), както и че са ненадеждни, за да подкрепят заявленията за разрешаване за употреба (ЗРУ). Манипулациите на данните са извършени между юли 2008 г. и 2013 г. Системният характер на манипулациите на данни от ЕКГ, продължителният период от време, през който те се извършват, и броят на членовете на персонала, които участват, подчертават критични пропуски в системата за качество на мястото в клиника GVK Bio в Хайдарабад. Те също показват нужда от обучение за спазване на ДКП, липса на информираност и разбиране на членовете на персонала на GVK Bio, липса на разбиране от тяхна страна на значението на целостта на данните и на възможните последици от техните действия, както и нужда от преглед на дейностите по клиничните изпитвания от изследователите.

Важността на констатираните пропуски и липсата на съответствие с ДКП в клиниката на GVK Bio в Хайдарабад повдига въпроси относно надеждността на проучванията, проведени между 2008 г. и 2014 г. на проверения обект, както и клиничната част на всички останали изпитвания за биоеквивалентност, извършени преди 2008 г.

На 4 август 2014 г. Европейската комисия започна процедура по сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО. CHMP е помолен да оцени потенциалното въздействие на констатациите върху съотношението полза/риск на продуктите, разрешени на базата на проучвания с клинични дейности, извършени на проверения обект. Засегнатите лекарствени продукти са изброени в приложение I.

Обсъждане

Процедурата по сезиране е открита на 25 септември 2014 г. По време на пленарното заседание на CHMP през септември 2014 г., CHMP приема LoQ към CRO, за да се изясни дали констатациите следва да се ограничат до периода 2008-2014 г., до конкретни клинични изпитвания и/или специфични клинични дейности в обекта в Хайдарабад.

По време на заседанието през ноември 2014 г., след подаване на отговорите на GVK Biosciences, както и предоставяне на информация, свързана с предишния въпрос на CHMP на 22 октомври 2014 г., CHMP реши, че GVK Biosciences Pvt. Ltd. не е предоставил доказателства, за да докаже, че проблемът се свежда до определен период от време или специфични клинични изпитвания, или конкретни лица и клинични дейности. Поради това CHMP заключи, че всички проучвания за биоеквивалентност с клинични дейности, извършвани в обекта на GVK Biosciences Pvt. Ltd. в Хайдарабад, Индия, откакто GVK Biosciences Pvt. Ltd. започна тези дейности през 2004 г., се считат за ненадеждни, за да се подкрепи съотношението полза/риск на лекарствените продукти, за които се отнасят. Следователно CHMP реши да разшири обхвата на проверката, чрез

включването също така на проучвания, проведени между 2004 и 2008 г. Приет е списък от въпроси към ПРУ с искането да представят данни, които да докажат биоеквивалентност за техните лекарствени продукти по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС, в зависимост от случая.

След подаването на отговорите на ПРУ и като същевременно бе отделено необходимото внимание на отговорите на всеки ПРУ, предоставените аргументи и данни са класифицирани в три категории.

- Категория 1: Няма ново искане за биоотказ или данни за установяване на биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (освен проучвания за БЕ, проведени в обекта на GVK Biosciences в Хайдарабад)
- Категория 2: Подадено е ново искане за биоотказ
- Категория 3: Подадено е ново проучване на биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС

Дискусиите по-горе се състояха по време на пленарното заседание на CHMP през декември 2014 г., по време на което CHMP одобри гореспоменатата класификация.

Съображения за всички продукти, преразгледани в рамките на тази процедура

Където биоеквивалентността не е установена, безопасността и ефективността не могат да бъдат екстраполирани от референтния лекарствен продукт в ЕС на генеричния продукт, тъй като бионаличността на активното вещество може да се различава между двата лекарствени продукти. Ако бионаличността на продукта е по-висока от тази на референтния лекарствен продукт, това би довело до по-висока експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално увеличаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции. Ако бионаличността на продукта е по-ниска от тази на референтния лекарствен продукт, това би довело до по-ниска експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално намаляване на ефикасността, забавяне или дори липса на терапевтична ефикасност.

Като взема предвид гореизложеното, съотношението полза/риск на лекарствения продукт, когато не е установена биоеквивалентността, не е положително, тъй като не може да се изключи, че това би довело до проблеми, свързани с безопасността/толерантността или ефикасността.

В допълнение към подадените проучвания някои ПРУ са подчертали, че някои одити и проверки с положителен резултат са извършени на съоръжението на GVK Biosciences Pvt. Ltd. в Хайдарабад, Индия, и твърдят, че във връзка с това може да се счита, че проведените на обекта проучвания за биоеквивалентност са достатъчни, за да подкрепят дадено разрешение за употреба. С оглед на естеството, сериозността и степента на констатациите на ДКП, идентифицирани при проверката на ANSM през май 2014 г., обаче тези аргументи не доказват, че на споменатите проучвания може да се разчита. Всъщност някои от посочените одити и проверки, включително тези, които са направени на мястото преди констатациите на ДКП при проверката на ANSM, не са достатъчно убедителни, тъй като те може да не са открили сериозни нарушения на ДКП, дори ако има такива. Следователно CHMP не може да изключи по несъмнен начин, че критични нарушения на ДКП в обекта са засегнали посочените проучвания. Поради това CHMP е на мнение, че не може да разчита проучванията да установят биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Резултатите и контролът на целостта на данните от ПРУ не се считат за достатъчно правдоподобни, за да се установи биоеквивалентността на базата на проучвания, проведени на обекта на GVK Bio-Хайдарабад, и поради това не се приемат за основание за издаване на разрешение за употреба.

Редица ПРУ също твърдят, че данните за проследяване на лекарствената безопасност, събрани за техните лекарствени продукти, не са установили проблеми, които могат да бъдат приписани на небиеквивалентност, като намалена ефикасност или влошена безопасност и поносимост. CHMP обаче е на мнение, че липсата на идентификация на някакви сигнали за проследяване на лекарствената безопасност не предоставя потвърждение в достатъчна степен, тъй като не е установено, че дейностите, свързани с проследяването на лекарствената безопасност, могат да бъдат предназначени за откриване на такъв сигнал.

Някои ПРУ са предоставили резултати от данни за биоеквивалентността, като са използвани референтни лекарствени продукти извън ЕС. Според член 10 от Директива 2001/83/ЕО, биоеквивалентността по отношение на даден референтен лекарствен продукт в ЕС трябва да се докаже и следователно не може да се счита, че гореспоменатите проучвания отговарят на критериите по член 10.

Някои ПРУ са предоставили данни за биоеквивалентност от проучване, свързано с неразрешени, критични констатации по отношение на ДКП. CHMP заключи, че поради критичните констатации на ДКП установяването на биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС не може да разчита на тези проучвания.

Категория 1 лекарствени продукти

Категорията обхваща продукти, за които ПРУ не са предоставили никакво искане за биоотказ или проучване за биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС, генерирано на място, различно от съоръжението на GVK Biosciences Pvt. Ltd. в Хайдарабад, Индия или когато ПРУ не са отговорили. Въпреки това много от ПРУ са предоставили различни съобщения, както е описано в предишния раздел, относно съотношението полза/риск на лекарствените продукти. Тези съобщения бяха внимателно оценени.

В заключение, когато биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС не е доказана, CHMP заключи, че ефикасността и безопасността на засегнатата категория 1 лекарствени продукти не може да се установи, и по този начин съотношението полза/риск не може да се счита за положително.

Категория 2 лекарствени продукти

Тази категория обхваща лекарствени продукти, за които ПРУ са предоставили искане за биоотказ (т.е. твърди се, че отговарят на критериите за биоотказ, основани на биофармацевтичната класификационна система (BCS), както е описано в приложение III на Ръководството относно разследването на биоеквивалентността (CPMP/EWP/QWP/1401/98), за да се установи биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС.

За продукти от приложение IA, съдържащи Levetiracetam, Levocetirizine и Metoclopramide, CHMP счита, че искането на биоотказ е приемливо. Следователно биоеквивалентността е установена и съотношението полза/риск за тези продукти остава положително. Поради това CHMP препоръчва поддържането на засегнатите разрешения за употреба.

За останалите лекарствени продукти в категорията 2 (т.е. продукти от приложение IV, съдържащи Доперезил), са повдигнати следните въпроси, които са пречка за установяването на биоеквивалентност с референтен лекарствен продукт в ЕС:

- Не може да се изключи абсорбцията през устната кухина за ородисперсна лекарствена форма
- Разлики в състава — изследваният продукт съдържа критични помощни вещества, които могат да засегнат фармакокинетичния профил на лекарствения продукт (абсорбция).

Когато биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС не е доказана, ефикасността и безопасността на тези лекарствени продукти не може да се установи, и следователно съотношението полза/риск не може да се счита за положително. По тази причина CHMP препоръчва временно спиране на засегнатите разрешения за употреба.

Категория 3 лекарствени продукти

Тази категория обхваща продукти, за които ПРУ са предоставили данни от други проучвания за биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС, освен тези, извършени на обекта на GVK Biosciences Pvt. Ltd. в Хайдарабад, Индия.

За следните лекарствени продукти в категория 3 (продукти от приложение IA, съдържащи Vondroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadine, Lansoprazole, Nebivolol и Venlafaxine) CHMP е на мнение, че резултатите от предоставените изпитвания доказват биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС. Следователно съотношението полза/риск за тези лекарствени продукти остава положително. Поради това CHMP препоръчва поддържането на засегнатите разрешения за употреба.

За останалите лекарствени продукти в категория 3 (т.е. продукти от приложение IB, съдържащи Clindamycin, Esomeprazole, Phenoxymethylpenicillin, Trimetazidine), са повдигнати следните въпроси, които изключват установяването на биоеквивалентност с референтен лекарствен продукт в ЕС:

- Идентичността на изпитвания продукт в проучването с разрешения (пуснат на пазара) продукт е неясна.
- Пълният текст на доклада от проучването за биоеквивалентност липсва, подадено е само резюме на проучването.
- Референтният продукт не е разрешен в ЕС.
- Проучването в равновесно състояние за продукт с модифицирано освобождаване липсва.
- Проучването на единична доза за продукт с модифицирано освобождаване липсва.
- Подадено е само резюме на пилотно проучване.
- Изпитваният продукт е с изтекъл срок към момента на проучването.
- Липсва пълният доклад за биоаналитичност.
- Биоотказ за по-ниска концентрация на активното вещество не е приемлив, тъй като сравнително разтваряне в съответствие с ръководството за биоеквивалентност не е представено.

Във връзка с оценката CHMP отбелязва, че лекарствените продукти, съдържащи Pravastatin, е трябвало да бъдат изключени от тази процедура, като извън обхвата на процедурата.

Съотношение полза/риск

Като взема предвид доклада от проверката на ANSM, наличните данни и всички аргументи, представени в отговорите на ПРУ, по време на пленарното си заседание през януари 2015 г. CHMP заключи, че при липсата на доказателство за биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС, ефикасността, безопасността и толерантността на съответния лекарствен продукт не могат да бъдат установени.

Където биоеквивалентността не е установена, ефективността, безопасността и толерантността не могат да бъдат екстраполирани от референтния лекарствен продукт на генеричния продукт, тъй като бионаличността на активното вещество между двата лекарствени продукти може да се различава. Ако бионаличността на продукта е по-висока от тази на референтния лекарствен продукт, това би довело до по-висока експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално увеличаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции. Ако бионаличността на продукта е по-ниска от тази на референтния лекарствен продукт,

това би довело до по-ниска експозиция на пациентите на активното вещество от планираната, което води до потенциално намаляване на ефикасността, забавяне или дори липса на терапевтична ефикасност. В светлината на тези несигурности и последващите потенциални опасения за ефикасността, безопасността и толерантността, съотношението полза/риск на засегнатите лекарствени продукти не е положително.

Въз основа на оценката на отговорите на ПРУ и след като обърна необходимото внимание на всички аргументи, представени от ПРУ, CHMP прие следните изводи:

- По отношение на лекарствените продукти (приложение IA), за които други проучвания за биоеквивалентност, различни от това(тези) извършвано(и) на обекта на GVK Biosciences Хайдарабад или твърдения, че лекарствените продукти отговарят на критериите за биоотказ на базата на биофармацевтичната класификационна система (BCS), както е описано в приложение III на Ръководството относно разследването на биоеквивалентността (CPMP/EWP QWP/1401/98/) са подадени, оценени и сметени за положителни от CHMP (т.е. лекарствени продукти, съдържащи Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadine, Lansoprazole, Levetiracetam, Levocetirizine, Metoclopramide, Nebivolol и Venlafaxine), CHMP е на мнение, че биоеквивалентността е установена.

Съотношението полза/риск за продуктите от приложение IA остава положително и затова CHMP препоръчва поддържането на съответните разрешения за употреба.

- По отношение на лекарствените продукти (приложение IB), за които не са подадени данни за биоеквивалентност или са сметени за недостатъчни от CHMP да подкрепят положително съотношение полза/риск на засегнатите лекарствени продукти, CHMP е на мнение, че биоеквивалентността с референтен лекарствен продукт, разрешен в ЕС, не е установена, поради което заключи, че специфичните данни, които подкрепят разрешението за употреба, са неточни и че съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО съотношението полза/риск на засегнатите лекарствени продукти не е положително.

Ето защо Комитетът препоръчва тези разрешения за употреба (приложение IB) да бъдат временно спрени, докато лекарственият продукт се смята за критичен от съответните национални компетентни органи. За разрешение(я) за употреба на лекарствен продукт, смятан за критичен, временното спиране може да бъде отложено в съответната(ите) държава членка (държави членки), за период, който не трябва да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата членка (държавите членки) счита(т), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на съответното разрешение за употреба се прилага.

За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавите членки, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията, притежателите на разрешения за употреба трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Лекарствен продукт, вписан в приложение IB, може да се счита за критичен от държавата членка (държавите членки), въз основа на оценката на вероятната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава членка (държави членки) и, ако е уместно, естеството на заболяването, което се лекува.

Относно разрешения за употреба, препоръчани за временно спиране, CHMP заключава, че временното спиране може да се отмени, когато биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС е установена въз основа на проучване на биоеквивалентността, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Процедура на преразглеждане

След приемане на становището на CHMP по време на заседанието на CHMP през януари 2015 г. искания за преразглеждане бяха получени от следните ПРУ:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma и Labesfal Genéricos (за Alendronate);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG и Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (за Irbesartan hydrochlorothiazide и Irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd и betapharm Arzneimittel GmbH (за Dipyridamole и Levetiracetam);
4. Neo Balkanika (за Nebivolol);
5. Genericon Pharma Austria (за Nebivolol).

В подкрепа на искането си за преразглеждане, ПРУ подават основания за твърдението, че съотношението полза/риск на техните продукти, подлежащи на временно спиране на РУ, е положително. CHMP взе под внимание и оцени представените основания.

Заклученията на CHMP, относно въпросите, повдигнати в основанията на ПРУ, са дадени по-долу.

- **Искане за преразглеждане на Alendronate:**

Значение на лечението с alendronate за пациентите: ПРУ аргументират значението на лечението с alendronate за пациентите и непрекъснатата наличност на лекарството за опазване на общественото здраве.

Приема се, че alendronate заема важно място в лечението на постменопаузалната остеопороза. Предписването обаче на временно спрени РУ може да бъде насочено към друг генерик или иновативната марка. В допълнение е правено позоваване на становището на CHMP, в което се посочва, че отделните държави членки може да считат лекарствените продукти за критични въз основа на оценката на вероятната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава членка (държави членки) и, ако е уместно, естеството на заболяването, което се лекува. Когато въз основа на тези критерии, съответните национални компетентни органи на държавите членки считат, че даден лекарствен продукт е от първостепенна важност, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба може да се отложи за периода, за който лекарственият продукт се счита за крайно необходим (период, който не може да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията).

CHMP е на мнение, че този аргумент не замества необходимостта от установяване на биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС, за да се направи заключение за положителното съотношение полза/риск на засегнатите лекарствени продукти.

Не всички фази на проучването са проведени в GVK Bio: За първоначалното подаване ПРУ е провел проучване за биоеквивалентност, в което се сравняват изпитваният продукт Alendronate Sodium 70 mg таблетки с Европейския иновативен лекарствен продукт Fosamax 70 mg таблетки при здрави възрастни мъже при прием на гладно. Клиничната фаза е проведена на GVK Bio; биоаналитичните, фармакокинетичните и статистическите етапи на проучването са извършени от друга CRO.

Идентифицирани са сериозни нарушения в клиничния център, където е проведено проучването, и с оглед на важността на констатираните пропуски, получените данни в клиничния център се считат за ненадеждни от CHMP. Поради това CHMP е на мнение, че анализването на плазмените

проби в друга Договорна изследователска организация (CRO) не може да опровергае факта, че генерираните данни не са надеждни.

CHMP е на мнение, че аргументът, представен по-горе от ПРУ, не замества необходимостта от установяване на биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС, за да се направи заключение за положителното съотношение полза/риск на засегнатите лекарствени продукти и поради това следва да се отхвърли.

Подаване на нови научни данни: ПРУ уведомяват CHMP, че са започнали дейности за ново проучване за биоеквивалентност. Информацията е отбелязана, но тъй като в рамките на процедурата по член 31 няма данни, подадени за това проучване за биоеквивалентност, тя не е взета предвид при прегледа.

Следователно за да се направи заключение за положителното съотношение полза/риск на лекарствения продукт, все още е необходимо ПРУ да докаже биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС.

Опит след пускането на пазара: ПРУ обсъжда опита след пускането на пазара в дългосрочен план от почти седем години за лекарствени форми, съдържащи алентронова киселина.

CHMP отбелязва, че данните за проследяване на лекарствената безопасност, съобщени на компетентните органи, не са установили проблеми, които могат да бъдат приписани на липса на биоеквивалентност, като намалена ефикасност или влошена безопасност и поносимост. CHMP обаче счита, че съществува вероятност дейностите по проследяване на лекарствената безопасност да нямат способността да откриват сигнал по отношение на ефикасността или безопасността и поносимостта, и липсата на какъвто и да е сигнал за проследяване на лекарствената безопасност не гарантира в достатъчна степен вземането на решение за положително съотношение полза/риск при липсата на демонстриране на биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС.

На последно място следва да се отбележи, че биоеквивалентността за даден генеричен продукт трябва да бъде доказана в съответствие с критериите, посочени в член 10 от Директива 2001/83/ЕО и в Ръководството относно разследването на биоеквивалентността.

Поради гореизложените причини, липсата на доказателства за биоеквивалентност не може да бъде заместена с данни за опита след пускането на пазара.

- **Искане за преразглеждане на Irbesartan и Irbesartan hydrochlorothiazide:**

Установяване на БЕ спрямо РЛП извън ЕС за Irbesartan: За досието на РУ в ЕС за Irbesartan 75, 150 и 300 mg таблетки е проведено следното проучване за биоеквивалентност: биоеквивалентност за Irbesartan филмирани таблетки, използвайки концентрация на активното вещество 300 mg спрямо референтния продукт в ЕС APROVEL 300 mg филмирани таблетки. Впоследствие за подаване на досие за генеричен продукт в Австралия (AU), проучване за биоеквивалентност е извършено като е използван Irbesartan филмирани таблетки 300 mg спрямо референтния продукт AU AVAPRO 300 mg филмирани таблетки с произход от австралийския пазар.

ПРУ твърди, че данните, получени в AU проучването, все още са приложими за ЕС. В допълнение ПРУ твърди, че в член 10 от Директива 2001/83/ЕО съществува "възможност за тълкуване", и не е изрично споменато, че трябва да се използва референтен продукт на ЕС. Според ПРУ това се споменава само в Ръководството относно разследването на биоеквивалентността. И накрая ПРУ заявява, че повтарянето на проучването за биоеквивалентност би довело до потвърждение на това, което ПРУ вече знае, а именно, че изпитваният продукт Irbesartan е биоеквивалентен на референтния продукт в ЕС. При това положение, доброволците ще бъдат ненужно изложени на лекарствен продукт, без ясна необходимост, което е неприемливо от етична гледна точка.

За генеричните продукти, разрешени по силата на член 10(1) от Директива 2001/83/ЕО, установяването на биоеквивалентност по отношение на даден референтен лекарствен продукт е необходимо предварително условие. Този референтен лекарствен продукт трябва да бъде разрешен в ЕС в рамките на процедурите на ЕС, описани в член 6 и в съответствие с изискванията на Европейския съюз, определени в член 8 от посочената директива.

Без да се засяга горното изискване, CHMP преразглежда аргументацията на ПРУ и счита от научна гледна точка, че с предоставените данни не е установено, че и двата АУ и ЕС референтни лекарствени продукти са еднакви (например производствените обекти са неизвестни, количествените състави са неизвестни).

Предоставеното проучване не доказва биоеквивалентността с референтния лекарствен продукт, разрешен в ЕС. В заключение CHMP е на мнение, че подадените от ПРУ данни не са подходящи да подкрепят положителното съотношение полза/риск на лекарствения продукт.

Установяване на БЕ спрямо РЛП извън ЕС за Irbesartan hydrochlorothiazide: За досието на РУ в ЕС за Irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg и 300 mg/25 mg е проведено следното проучване за биоеквивалентност: биоеквивалентност за Irbesartan + Hydrochlorothiazide филмирани таблетки, използвайки концентрация на активното вещество 300/25 mg спрямо референтния продукт в ЕС CoAprovel 300/25 mg обвити таблетки. Впоследствие за подаване на АУ досие за генеричен продукт е извършено проучване за биоеквивалентност, като е използван Irbesartan Hydrochlorothiazide филмирани таблетки 300 mg/25 mg на Alembic спрямо референтния продукт АУ Avapro НСТ 300 mg филмирани таблетки с произход от австралийския пазар.

Въз основа на същата аргументация, както е описано по-горе за Irbesartan, ПРУ твърди, че данните, получени в АУ проучването, все още са приложими за ЕС. След като разгледа аргументацията на ПРУ, CHMP потвърждава своето становище и заключава, че данните, подадени от ПРУ, не са подходящи да подкрепят положителното съотношение полза/риск на лекарствения продукт.

- **Искане за преразглеждане на Levetiracetam и Dipyridamole:**

Нови научни данни: ПРУ са подали искане за биоотказ за levetiracetam и ново проучване за биоеквивалентност за dipyridamole. ПРУ не са подали посочените по-горе научни данни преди приемането на първоначалното становище.

Както е посочено в член 62(1) параграф 4 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 32(4) параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, "процедурата за преразглеждане може да се занимава само с точките на становището, първоначално идентифицирани от заявителя/ПРУ, и може да се основава само на наличните научни данни, когато Комитетът е приел първоначалното становище." Ето защо тези научни данни не могат да се вземат предвид по време на процедурата по преразглеждане.

Положителна хронология на проверката и одита на площадката на GVK Bio в Хайдарабад: ПРУ твърдят, че въз основа на факта, че одит за ДКП от MHRA на проучване, проведено на обекта, не успя да идентифицира никакви критични или сериозни нарушения на ДКП, заключенията на CHMP, че на проучванията, проведени на GVK Bio съоръжението, не може да се разчита да демонстрират биоеквивалентност, не могат да бъдат оправдани. ПРУ също така посочват, че те отбелязват становището относно проверките за ДКП, проведени от клиенти на GVK Био (т.е. допускайки, че тези одити са били с ниско качество, тъй като не са установили никакви сериозни нарушения на ДКП на GVK Bio съоръжението). ПРУ твърдят, че това обобщение може да бъде оправдано само ако бъде доказано, че отделните одити не са били проведени в съответствие със стандарта и че не е представено такова доказателство.

CHMP признава, че на обекта GVK Bio-Хайдарабад са извършени редица одити от клиенти на GVK и инспекции от компетентните органи за голям период от време, без да се идентифицират критични констатации. CHMP обаче е на мнение, че констатациите от ANSM през 2014 г. са сериозни по отношение на въздействието върху неприкосновеността на проучванията.

Резултатите и контролът на целостта на данните, извършен от ПРУ, не са сметени за достатъчни, за да залечат констатациите от проверката, извършена от ANSM на обекта на GVK Bio в Хайдарабад.

В допълнение проверките от регулаторните органи проследяват процеса на вземане на проби, при който отделните етапи на определена дейност се разглеждат подробно, за да се установи дали при провеждането са спазени всички съответни насоки и регламенти. Това означава, че успешен резултат при определена проверка не може да се приема като гаранция, че всички процеси са правилно управлявани и съвместими с ДКП. Също така не се даде възможност за пренебрегване на констатациите от предходната проверка.

Накрая CHMP определи, че GVK Bio не е предоставил доказателства, за да докаже, че проблемът е ограничен до определен период от време или конкретни клинични изпитвания, или конкретни лица и клинични дейности. Поради това CHMP заключи, че всички проучвания за биеквивалентност с клинични дейности, извършвани на обекта на GVK Bio в Хайдарабад, Индия, откато GVK Bio започна тези дейности през 2004 г., се считат за ненадеждни, за да се подкрепи съотношението полза/риск на лекарствените продукти, за които се отнасят.

Поради това CHMP потвърждава, че не може да се изключи по несъмнен начин, че критичните нарушения на ДКП на обекта не са се отразили на целостта на научните данни от други проучвания за биеквивалентност, проведени на обекта, както и че поради това проучванията остават ненадеждни. CHMP е на мнение, че тези проучвания не могат да се използват за установяване на биеквивалентност с референтния лекарствен продукт в ЕС и следователно да подкрепят разрешение за употреба на генеричен продукт.

- **Искане за преразглеждане на Nebivolol Neo-Balkanika:**

ПРУ твърди, че не е получил официалното уведомление за включването на продукта в процедурата по сезиране по член 31. Следователно подадената информация на етапа на преразглеждане е взета под внимание, за да се гарантира правото на защита на фирмата.

Neo-Balkanika подава проучването за биеквивалентност (PK-05-035), което вече е било представено по време на процедурата по сезиране в подкрепа на разрешенията за употреба на Nebivolol 5 mg таблетки, със същия качествен и количествен състав и същите производители. CHMP вече е оценил това проучване и заключи, че то може да се счита за приемливо доказателство за биеквивалентност и съотношението полза/риск на съответните разрешения за употреба може да се счита за положително.

В заключение, потвърдена е биеквивалентност с референтен лекарствен продукт, разрешен в ЕС, и следователно може да се заключи, че съотношението полза/риск на Nebivolol/Neo Balkanika е положително.

- **Искане за преразглеждане на Nebivolol Genericon Pharma Austria**

В хода на преразглеждането ПРУ представи проучване за биеквивалентност за Nebivolol. ПРУ не упражни правото си да представи за оценка посочените по-горе научни данни преди приемането на първоначалното становище.

Както е посочено в член 62(1) параграф 4 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и член 32(4) параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, "процедурата за преразглеждане може да се занимава само с точките на становището, първоначално идентифицирани от заявителя/ПРУ, и може да се основава само на

наличните научни данни, когато Комитетът е приел първоначалното становище." Ето защо тези научни данни не могат да се вземат предвид по време на процедурата по преразглеждане.

- **Общо заключение на преразглеждането**

Въз основа на съвкупността от наличните данни, включително информацията, подадена по време на първоначалната процедура за оценка и подробните основания за преразглеждане, изтъкнати от ПРУ, CHMP:

- заключи, че съотношението полза/риск на Nebivolol/Neo Balkanika е положително, следователно Nebivolol/Neo Balkanika е включен в списъка на лекарствените продукти, препоръчани за поддържане на разрешението за употреба;
- потвърди своята предишна препоръка за временно спиране на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, за които не е установена биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, засегнати от процедурата на GVK Bio;
- Комитетът преразглежда всички налични данни и информацията, предоставена от ПРУ, както и информацията, предоставена от GVK Bio;
- PRAC обмисли основанията за преразглеждане, предоставени от ПРУ в писмен вид;
- Комитетът заключи, в съответствие с член 116 от Директива 2001/83/ЕО, че подробностите, които подкрепят разрешението за употреба, са неточни и че съотношението полза/риск не е положително за разрешенията за употреба на лекарствени продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентността или са считани за недостатъчни от CHMP, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (приложение IB);
- Комитетът заключи, че съотношението полза/риск за разрешенията за употреба на лекарствените продукти от приложение IA, съдържащи Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadine, Lansoprazole, Levetiracetam, Levocetirizine, Metoclopramide, Nebivolol и Venlafaxine, е положително в одобрените показания.

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, CHMP препоръчва:

- а. Временно спиране на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност или са счетени за недостатъчни от CHMP, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение IB), тъй като подробностите в подкрепа на разрешенията за употреба са неверни и съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба не е положително съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО.

Основанията за отмяна на временното спиране на разрешенията за употреба, както е приложимо, са представени в Приложение III.

Поради това CHMP препоръчва с консенсус временно спиране на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в приложение IB.

Някои от тези лекарствени продукти може да се считат за критични от отделните държави членки по отношение на оценката на вероятната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава членка (държави членки) и, ако е уместно, естеството на заболяването, което се лекува.

Когато въз основа на тези критерии, съответните национални компетентни органи на държавите членки считат, че даден лекарствен продукт е от решаващо значение, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба може да се отложи за периода, за който лекарственият продукт се счита за критичен. Този период на отлагане не трябва да надвишава двадесет и четири месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата членка (държавите членки) счита(т), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за употреба се прилага.

За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавата членка (държавите членки), в рамките на 12 месеца след решението на Комисията, притежателите на разрешения за употреба трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

- b. Поддържане на разрешенията за употреба за лекарствени продукти, за които биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС е установена (приложение IA), като съотношението полза/риск на тези разрешения за употреба е положително.