

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění doporučení k zachování a pozastavení
rozhodnutí o registraci**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Francouzská agentura pro léčivé přípravky (ANSM) provedla ve dnech 19.–23. května 2014 inspekci (referenční číslo GCP-141001-FR) ve společnosti GVK Biosciences Private Limited v komerčním komplexu Swarna Jayanthi na adrese Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indie. Pro účely této zprávy bude společnost GVK Biosciences Private Limited / Clinogent dále označována „GVK Bio“.

Inspekční zpráva francouzské agentury ze dne 2. července 2014, na kterou společnost GVK Bio odpověděla dne 18. července 2014, a závěrečná inspekční zpráva, která byla vydána dne 21. července 2014, uvádějí tato zjištění: u každé z 9 studií, které agentura ANSM podrobila inspekci, byla zjištěna manipulace s daty z elektrokardiogramů (EKG). Tato manipulace s daty vrhla pochybnosti na autentičnost všech dalších klinických záznamů v těchto 9 klinických studiích. Agentura ANSM je proto neposoudila jako studie provedené v souladu se správnou klinickou praxí ani jako spolehlivý podklad pro žádost o registraci. K manipulaci s daty docházelo minimálně mezi červencem 2008 a rokem 2013. Systematická povaha manipulace s daty z EKG, dlouhé časové období, po které manipulace probíhala, a počet zapojených zaměstnanců poukazují na závažné nedostatky systému jakosti zavedeného na klinice společnosti GVK Bio v Hyderabadu. Ukazují také na nedostatky ve školení věnovanému správné klinické praxi, v informovanosti a znalostech zaměstnanců společnosti GVK Bio, na jejich nedostatečné pochopení významu integrity dat a možných důsledků jejich konání a současně na nedostatečný přehled zkoušejících lékařů o činnostech v rámci klinických studií.

Závažnost zjištěných nedostatků a nedodržování správné klinické praxe na klinice společnosti GVK Bio v Hyderabadu vyvolává otázky ohledně spolehlivosti studií provedených v místě inspekce v letech 2008 až 2014 i ohledně klinické části všech dalších studií bioekvivalence provedených před rokem 2008.

Evropská komise zahájila dne 4. srpna 2014 přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Výbor CHMP byl požádán o posouzení potenciálního dopadu zjištěných skutečností na poměr přínosů a rizik přípravků schválených na základě studií, jejichž klinická část probíhala v místě inspekce. Dotčené léčivé přípravky jsou uvedeny v příloze I.

Diskuse

Postup přezkoumání byl zahájen dne 25. září 2014. Během svého plenárního zasedání v září 2014 výbor CHMP přijal seznam otázek pro smluvní výzkumnou organizaci s cílem ozřejmit, zda se tato zjištění omezují pouze na období 2008–2014, na konkrétní klinické studie nebo na konkrétní klinické činnosti prováděné na pracovišti v Hyderabadu.

Společnost GVK Biosciences dne 22. října 2014 předložila své odpovědi a poskytla informace týkající se výše uvedené záležitosti. Výbor CHMP následně na svém zasedání v listopadu 2014 shledal, že společnost GVK Biosciences Pvt. Ltd. neposkytla důkazy, které by prokázaly, že problém byl omezen pouze na konkrétní časové období nebo konkrétní klinické studie nebo konkrétní osoby a klinické činnosti. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že všechny studie bioekvivalence, v rámci kterých klinické činnosti probíhaly na pracovišti společnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v indickém Hyderabadu od doby, kdy společnost GVK Biosciences Pvt. Ltd. s touto činností v roce 2004 začala, jsou považovány za nespolehlivý podklad pro posouzení poměru přínosů a rizik léčivých přípravků, kterých se týkají. Výbor CHMP proto rozhodl rozšířit rozsah přezkoumání a zahrnout i studie provedené v letech 2004 až 2008. Byl přijat seznam otázek pro držitele rozhodnutí o registraci, přičemž držitelé rozhodnutí o registraci byli požádáni, aby v případě potřeby předložili údaje dokládající bioekvivalenci svých léčivých přípravků s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Po předložení odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci, přičemž odpovědi každého z nich byla věnována náležitá pozornost, byly předložené argumenty a údaje rozděleny do tří kategorií.

- Kategorie 1: Žádná nová žádost o výjimku ani údaje, které by stanovily bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (mimo studií bioekvivalence provedených na pracovišti společnosti GVK Biosciences v Hyderabadu)
- Kategorie 2: Předložena nová žádost o výjimku
- Kategorie 3: Předložena nová studie bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU

Diskuse o výše uvedených skutečnostech proběhla v prosinci 2014 na plenárním zasedání výboru CHMP, během kterého výbor CHMP schválil výše uvedené rozřídění.

Posouzení všech přípravků přezkoumávaných v rámci tohoto postupu

Pokud není stanovena bioekvivalence, nelze na generický přípravek extrapolovat účinnost a bezpečnost z referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU, protože biologická dostupnost léčivé látky se u těchto dvou léčivých přípravků může lišit. Pokud by biologická dostupnost přípravku byla vyšší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, vedlo by to k vyšší expozici pacientů léčivé látky, než jaká je zamýšlena, což by potenciálně zvýšilo incidenci nebo závažnost nežádoucích účinků. Pokud by biologická dostupnost přípravku byla nižší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, vedlo by to k nižší expozici pacientů léčivé látky, než jaká je zamýšlena, což by potenciálně snížilo účinnost a oddálilo terapeutický účinek nebo dokonce zabránilo jeho dosažení.

Při zvážení výše uvedených skutečností není poměr přínosů a rizik léčivého přípravku, u něhož nebyla stanovena bioekvivalence, příznivý, protože nelze vyloučit, že by přípravek vedl k problémům s bezpečností/snášenlivostí nebo účinností.

Kromě předložených studií někteří držitelé rozhodnutí o registraci zdůraznili, že v zařízení společnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v indickém Hyderabadu se uskutečnilo i několik auditů a inspekcí s příznivým výsledkem, a argumentovali, že vzhledem k této skutečnosti je možné se na studie bioekvivalence provedené na tomto pracovišti spolehnout jako na dostatečný podklad pro registraci. Vzhledem k povaze, závažnosti a rozsahu zjištění týkajících se správné klinické praxe, která agentura ANSM identifikovala při inspekci v květnu 2014, tyto argumenty nicméně neprokazují, že by uvedené studie byly spolehlivé. Žádný ze zmíněných auditů ani inspekcí včetně těch, které byly na tomto pracovišti provedeny poté, co byly v rámci inspekce agentury ANSM zjištěny nedostatky týkající se správné klinické praxe, skutečně neposkytuje dostatečné ujištění, protože nemusel(a) případné existující závažné porušení zásad správné klinické praxe odhalit. Výbor CHMP proto nemůže nad veškerou pochybnost vyloučit, že v uvedených studiích nedošlo na dotčeném pracovišti k závažnému porušení zásad správné klinické praxe. Výbor CHMP je tedy toho názoru, že při stanovování bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU se o tyto studie nelze opírat.

Věřohodnost výsledků a kontrol integrity dat provedených držiteli rozhodnutí o registraci nebyla považována za dostatečnou k prokázání bioekvivalence na základě studií uskutečněných na pracovišti společnosti GVK Bio v Hyderabadu, a tedy ani za přijatelnou jako podklad pro registraci.

Řada držitelů rozhodnutí o registraci také namítala, že farmakovigilanční údaje shromážděné pro jejich léčivé přípravky neukazují na žádné problémy (jako je nižší účinnost nebo horší bezpečnost či snášenlivost), které by bylo možné přičítat neexistenci bioekvivalence. Výbor CHMP je nicméně toho názoru, že skutečnost, že nebyly zaznamenány žádné farmakovigilanční signály, nepředstavuje

dostatečné ujištění, protože nebylo stanoveno, že činnosti v rámci farmakovigilance mohou být určeny k odhalení takových signálů.

Někteří držitelé rozhodnutí o registraci předložili výsledky založené na údajích o bioekvivalenci s referenčními léčivými přípravky, které nejsou registrovány v EU. Podle článku 10 směrnice 2001/83/ES je nutné stanovit bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, a proto nelze výše uvedené studie považovat za studie, které splňují kritéria článku 10.

Někteří držitelé rozhodnutí o registraci předložili údaje o bioekvivalenci ze studie, jíž se týkají nevyřešená závažná zjištění ohledně správné klinické praxe. Výbor CHMP dospěl k závěru, že vzhledem k závažným zjištěním týkajícím se správné klinické praxe se při stanovování bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nelze o tyto studie opírat.

Léčivé přípravky kategorie 1

Do této kategorie spadají přípravky, v souvislosti s nimiž držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili žádnou žádost o výjimku ani studii bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU provedenou jinde než v zařízení společnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v indickém Hyderabadu, a přípravky, v souvislosti s nimiž držitelé rozhodnutí o registraci neposkytli žádné odpovědi. Řada držitelů rozhodnutí o registraci nicméně předložila různá prohlášení, popsaná v předchozím bodě, týkající se poměru přínosů a rizik léčivých přípravků. Tato prohlášení byla pečlivě posouzena.

Výbor CHMP vzhledem k neprokázání bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU dospěl k závěru, že účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků z kategorie 1 nelze stanovit, a proto nelze jejich poměr přínosů a rizik považovat za příznivý.

Léčivé přípravky kategorie 2

Do této kategorie spadají léčivé přípravky, v souvislosti s nimiž držitelé rozhodnutí o registraci podali žádost o výjimku, tj. tvrdili, že splňují kritéria pro udělení výjimky na základě biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS), jak je popsáno v příloze III pokynů ke zkoumání bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)) za účelem stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

U přípravků uvedených v příloze IA, které obsahují levetiracetam, levocetirizin a metoklopramid, se výbor CHMP domnívá, že je žádost o výjimku přípustná. Bioekvivalence je tedy stanovena a poměr přínosů a rizik těchto přípravků zůstává příznivý. Výbor CHMP proto doporučuje zachovat registraci dotčených přípravků.

U zbývajících léčivých přípravků z kategorie 2 (tj. přípravků uvedených v příloze IB, které obsahují donepezil) vyvstaly následující problémy, v důsledku kterých nebylo možné stanovit bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU:

- nelze vyloučit absorpci v ústní dutině u forem dispergovatelných v ústech,
- rozdíly ve složení – zkoumaný přípravek obsahuje velmi důležité pomocné látky, které by mohly ovlivnit farmakokinetický profil léčivého přípravku (absorpci).

Vzhledem k neprokázání bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nelze účinnost a bezpečnost těchto léčivých přípravků stanovit, a proto nelze jejich poměr přínosů a rizik považovat za příznivý. Výbor CHMP proto doporučuje pozastavit registraci dotčených přípravků.

Léčivé přípravky kategorie 3

Do této kategorie spadají přípravky, v souvislosti s nimiž držitelé rozhodnutí o registraci předložili údaje z jiných studií bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, než je studie provedená na pracovišti společnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v indickém Hyderabadu.

U následujících léčivých přípravků kategorie 3 (přípravků uvedených v příloze IA, které obsahují bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, nebivolol a venlafaxin) je výbor CHMP toho názoru, že výsledky předložených studií dokládají bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků tedy zůstává příznivý. Výbor CHMP proto doporučuje zachovat registraci dotčených přípravků.

U zbývajících léčivých přípravků z kategorie 3 (přípravků uvedených v příloze IB, které obsahují klindamycin, esomeprazol, fenoxymethylpenicilin, trimetazidin) jsou problémy, v důsledku kterých nebylo možné stanovit bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, tyto:

- ve studii s registrovaným přípravkem (přípravkem uvedeným na trh) není identita zkoumaného přípravku jasná,
- chybí úplná zpráva ze studie bioekvivalence, předložen byl pouze její souhrn,
- referenční přípravek není registrován v EU,
- u přípravku s řízeným uvolňováním chybí studie v ustáleném stavu,
- u přípravku s řízeným uvolňováním chybí studie s jednorázovou dávkou,
- byl předložen pouze souhrn pilotní studie,
- doba použitelnosti zkoumaného přípravku v době provádění studie již vypršela,
- chybí úplná bioanalytická zpráva,
- výjimka pro nižší sílu není přípustná, protože nebylo předloženo porovnání rozpustnosti podle pokynů pro bioekvivalenci.

V souvislosti s posouzením výbor CHMP uvedl, že z tohoto postupu je třeba vyloučit léčivé přípravky obsahující pravastatin, jelikož nespádají do jeho rámce.

Poměr přínosů a rizik

Po zvážení inspekční zprávy agentury ANSM, dostupných údajů a všech argumentů uvedených v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci dospěl výbor CHMP na svém plenárním zasedání v lednu 2015 k závěru, že vzhledem k neprokázání bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nelze stanovit účinnost, bezpečnost ani snášenlivost dotčených léčivých přípravků.

Pokud není stanovena bioekvivalence, na generický přípravek nelze ve skutečnosti extrapolovat účinnost, bezpečnost ani snášenlivost z referenčního léčivého přípravku, protože biologická dostupnost léčivé látky se u těchto dvou léčivých přípravků může lišit. Pokud by biologická dostupnost přípravku byla vyšší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, vedlo by to k vyšší expozici pacientů léčivé látky, než jaká je zamýšlena, což by potenciálně zvýšilo incidenci nebo závažnost nežádoucích účinků. Pokud by biologická dostupnost přípravku byla nižší než biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, vedlo by to k nižší expozici pacientů léčivé látky, než jaká je zamýšlena, což by potenciálně snížilo účinnost a oddálilo terapeutický účinek nebo dokonce zabránilo jeho dosažení. Z důvodu těchto nejasností a vyplývajících případných obav ohledně účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti není poměr přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků příznivý.

Podobně na základě posouzení odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a po pečlivém zvážení všech argumentů předložených držiteli rozhodnutí o registraci přijal výbor CHMP tyto závěry:

- Pokud jde o léčivé přípravky (příloha IA), k nimž byly předloženy jiné studie bioekvivalence než studie provedená/é na pracovišti společnosti GVK Biosciences v Hyderabadu nebo prohlášení, že léčivý přípravek splňuje na základě biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS) kritéria pro výjimku, jak je popsáno v příloze III pokynu ke zkoumání bioekvivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), které výbor CHMP posoudil a považoval za příznivé (tj. léčivé přípravky obsahující bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol a venlafaxin), je výbor CHMP toho názoru, že bioekvivalence byla stanovena.

Poměr přínosů a rizik přípravků uvedených v příloze IA zůstává příznivý, a výbor CHMP proto doporučuje registraci dotčených přípravků zachovat.

- Pokud jde o léčivé přípravky (příloha IB), pro něž údaje o bioekvivalenci nebyly předloženy nebo jsou výborem CHMP považovány za nedostatečné pro doložení příznivého poměru přínosů a rizik, je výbor CHMP toho názoru, že bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebyla stanovena, a proto dospěl k závěru, že údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a že na základě článku 116 směrnice 2001/83/ES není poměr přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků příznivý.

Výbor proto doporučuje registraci dotčených přípravků (příloha IB) pozastavit, pokud nejsou příslušnými vnitrostátními orgány považovány za velmi důležité. Pozastavení registrace léčivých přípravků považovaných za velmi důležité může být v příslušném členském státě / příslušných členských státech odloženo nejdéle o 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy usoudí, že léčivý přípravek již není nadále velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace.

V případě léčivých přípravků, které členské státy považují za velmi důležité, musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Léčivý přípravek uvedený v příloze IB může být členským státem / členskými státy považován za velmi důležitý, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

V případě registrací, u nichž bylo doporučeno pozastavení, dospěl výbor CHMP k závěru, že toto pozastavení může být zrušeno, pokud bude stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU na základě studie bioekvivalence provedené s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Postup přezkoumání

Poté, co výbor CHMP na svém zasedání v lednu 2015 přijal příslušné stanovisko, obdržel žádost o přezkoumání od těchto držitelů rozhodnutí o registraci:

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

Na podporu své žádosti o přezkoumání předložili držitelé rozhodnutí o registraci zdůvodnění s argumenty, že poměr přínosů a rizik jejich přípravků, u kterých bylo pozastaveno rozhodnutí o registraci, je příznivý. Výbor CHMP zvážil a zhodnotil předložená zdůvodnění.

Závěry výboru CHMP týkající se jednotlivých bodů uvedených ve zdůvodnění držitelů rozhodnutí o registraci jsou uvedeny níže.

- **Žádost o přezkoumání pro přípravek Alendronate:**

Význam léčby alendronátem pro pacienty: Držitelé rozhodnutí o registraci zdůrazňují význam léčby alendronátem pro pacienty i potřebu nepřetržitě dostupnosti tohoto léčiva pro zabezpečení veřejného zdraví.

Je známo, že alendronát má významnou pozici v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Namísto přípravků s pozastaveným rozhodnutím o registraci lze nicméně předepisovat jiná generika nebo inovované přípravky. Navíc se odkazuje na stanovisko výboru CHMP, ve kterém se uvádí, že léčivé přípravky mohou být v jednotlivých členských státech považovány za velmi důležité, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba. Pokud na základě těchto kritérií budou příslušné vnitrostátní orgány považovat léčivý přípravek za velmi důležitý, může být pozastavení registrace dotčeného přípravku odloženo o dobu, po kterou bude léčivý přípravek považován za velmi důležitý (období, které podle rozhodnutí Komise nesmí přesáhnout dvacet čtyři měsíců).

Výbor CHMP je toho názoru, že tento argument nenahrazuje nutnost prokázat bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, která by umožnila učinit závěr o příznivém poměru přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků.

Ve společnosti GVK Bio nebyly provedeny všechny fáze studie: V rámci původní žádosti provedl držitel rozhodnutí o registraci studii bioekvivalence, ve které byl zkoumaný přípravek Alendronate Sodium 70 mg tablety porovnáván s evropským inovovaným přípravkem, přípravkem Fosamax 70 mg tablety, u zdravých dospělých mužů za podmínek nalačno. Klinická fáze studie byla provedena ve společnosti GVK Bio, přičemž bioanalytická, farmakokinetická a statistická fáze byly vykonány jinou smluvní výzkumnou organizací.

Na klinickém pracovišti, kde byla studie prováděna, byly zjištěny závažné nedostatky. Vzhledem k těmto nedostatkům nepovažoval výbor CHMP údaje získané na tomto pracovišti za spolehlivé. Výbor CHMP je proto toho názoru, že analýza vzorků plazmy provedená jinou smluvní výzkumnou organizací nemění nic na skutečnosti, že získané údaje jsou nespolehlivé.

Výbor CHMP se domnívá, že argument předložený držiteli rozhodnutí o registraci nenahrazuje nutnost prokázat bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, která by umožnila dospět k závěru ohledně příznivého poměru přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků, a musí být proto zamítnut.

Předložení nových vědeckých údajů: Držitelé rozhodnutí o registraci informovali výbor CHMP, že začali pracovat na nové studii bioekvivalence. Tato informace byla vzata na vědomí, nebyla však při přezkoumání zohledněna, jelikož v rámci postupu podle článku 31 nebyly z dané studie bioekvivalence předloženy žádné údaje.

Držitel rozhodnutí o registraci musí proto i nadále prokázat bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, aby bylo možné učinit závěr o příznivém poměru přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh: Držitel rozhodnutí o registraci namítá, že u lékových forem obsahujících kyselinu alendronovou existují dlouhodobé, téměř sedmileté, zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Výbor CHMP konstatoval, že farmakovigilanční údaje hlášené příslušnými orgány neukazují na žádné problémy (jako je nižší účinnost nebo horší bezpečnost či snášenlivost), které by bylo možné přičítat neexistenci bioekvivalence. Výbor CHMP je nicméně toho názoru, že prostřednictvím činností v oblasti farmakovigilance by pravděpodobně nebylo možné detekovat signál ohledně účinnosti či bezpečnosti a snášenlivosti a že absence jakýchkoli signálů na úrovni farmakovigilance neposkytuje dostatečné ujištění, na jehož základě by bylo možné učinit závěr o příznivém poměru přínosů a rizik, když nebyla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Lze konstatovat, že bioekvivalence by pro generický přípravek měla být prokázána v souladu s kritérii uvedenými ve článku 10 směrnice 2001/83/ES a pokyny ke zkoumání bioekvivalence.

Z výše uvedených důvodů nelze chybějící doložení bioekvivalence nahradit údaji ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

- **Žádost o přezkoumání pro přípravky Irbesartan a Irbesartan hydrochlorothiazide:**

Bioekvivalence stanovená na základě referenčního léčivého přípravku pro přípravek Irbesartan registrovaného mimo EU: V rámci dokumentace pro rozhodnutí o registraci v EU pro přípravek Irbesartan 75, 150 a 300 mg tablety byla provedena tato studie bioekvivalence: studie bioekvivalence pro přípravek Irbesartan potahované tablety za použití síly 300 mg oproti referenčnímu přípravku registrovanému v EU, přípravku APROVEL 300 mg potahované tablety. Následně byla v rámci podání dokumentace pro australské generikum provedena studie bioekvivalence za použití přípravku Irbesartan potahované tablety 300 mg oproti australskému referenčnímu přípravku AVAPRO 300 mg potahované tablety, který je k dispozici na australském trhu.

Držitel rozhodnutí o registraci tvrdí, že údaje získané v australské studii jsou použitelné i v rámci EU. Držitel rozhodnutí o registraci se dále domnívá, že podle článku 10 směrnice 2001/83/ES existuje „prostor pro interpretaci“ a že není konkrétně uvedeno, že by musel být použit referenční přípravek registrovaný v EU. Podle držitele rozhodnutí o registraci je o tom zmínka pouze v pokynech ke zkoumání bioekvivalence. Držitel rozhodnutí o registraci rovněž tvrdí, že opakování studie bioekvivalence by vedlo k potvrzení závěrů, které jsou mu již známy, tj. že zkoumaný přípravek Irbesartan je bioekvivalentní s referenčním přípravkem registrovaným v EU. Dobrovolníci by v takovém případě byli zbytečně vystaveni léčivému přípravku, aniž by ho doopravdy potřebovali, což není z etického hlediska přijatelné.

Pro generické přípravky registrované podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES je stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem nezbytnou podmínkou. Referenční léčivý přípravek

musí být v EU registrován podle postupů EU popsanych v článku 6 a v souladu s požadavky EU stanovenými v článku 8 uvedené směrnice.

Aniž je dotčen výše uvedený požadavek, výbor CHMP přezkoumal argumenty držitelů rozhodnutí o registraci a usoudil, že z vědeckého hlediska není na základě poskytnutých údajů prokázáno, že by oba referenční léčivé přípravky (přípravek registrovaný v Austrálii a přípravek registrovaný v EU) byly identické (např. nejsou známa jejich výrobní místa ani kvantitativní složení).

Předložená studie neprokazuje bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Závěrem lze říci, že výbor CHMP je toho názoru, že údaje poskytnuté držiteli rozhodnutí o registraci nejsou vhodné na podporu příznivého poměru přínosů a rizik daného léčivého přípravku.

Bioekvivalence stanovená na základě referenčního léčivého přípravku pro přípravek Irbesartan hydrochlorothiazide registrovaného mimo EU: V rámci dokumentace pro rozhodnutí o registraci v EU pro přípravek Irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg byla provedena tato studie bioekvivalence: studie bioekvivalence pro přípravek Irbesartan + Hydrochlorothiazide potahované tablety za použití síly 300 mg/25 mg oproti referenčnímu přípravku registrovanému v EU, přípravku COAPROVEL 300 mg/25 mg potahované tablety. Následně byla v rámci podání dokumentace pro australské generikum provedena studie bioekvivalence za použití přípravku Irbesartan Hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg potahované tablety společnosti Alembic oproti australskému referenčnímu přípravku AVAPRO HCT 300 mg potahované tablety, který je k dispozici na australském trhu.

Na základě těchto argumentů, které jsou popsány výše pro přípravek Irbesartan, držitel rozhodnutí o registraci prohlašuje, že údaje získané v australské studii lze použít i pro EU. Výbor CHMP zvážil argumenty držitelů rozhodnutí o registraci a potvrzuje svoje stanovisko, přičemž je toho názoru, že údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci nejsou vhodné na podporu příznivého poměru přínosů a rizik daného léčivého přípravku.

- **Žádost o přezkoumání pro přípravky Levetiracetam a Dipyridamole:**

Nové vědecké údaje: Držitelé rozhodnutí o registraci předložili žádost o výjimku pro levetiracetam a novou studii bioekvivalence pro dipyridamol. Držitelé rozhodnutí o registraci nepředložili výše uvedené vědecké údaje před přijetím původního stanoviska.

Jak se uvádí v čl. 62 odst.1 čtvrtém pododstavci nařízení (ES) č. 726/2004 a čl. 32 odst. 4 třetím pododstavci směrnice 2001/83/ES, „přezkum se může zabývat pouze těmi body stanoviska, které byly původně označeny žadatelem / držitelem rozhodnutí o registraci, a může být založen pouze na vědeckých údajích, které byly dostupné v době, kdy výbor přijal své původní stanovisko.“ Uvedené vědecké údaje proto nelze během přezkoumání vzít v úvahu.

Historie inspekci a auditů s pozitivním výsledkem na pracovišti společnosti GVK Bio v Hyderabadu: Držitelé rozhodnutí o registraci namítají, že vzhledem k tomu, že audit správné klinické praxe vykonaný agenturou MHRA u studie provedené na daném pracovišti neprokázal žádná závažná ani významná porušení správné klinické praxe, nejsou závěry výboru CHMP, že stanovení bioekvivalence se nemůže o studie provedené na pracovišti společnosti GVK Bio opírat, odůvodněné. Držitelé rozhodnutí o registraci také konstatují, že vzali na vědomí stanovisko týkající se auditů správné klinické praxe provedených klienty společnosti GVK Bio (z něhož vyplývá, že tyto audity neměly standardní úroveň, jelikož v nich nebyla zjištěna žádná závažná porušení správné klinické praxe na pracovišti společnosti GVK Bio). Držitelé rozhodnutí o registraci namítají, že toto zobecnění by mohlo být odůvodněné pouze tehdy, pokud by byly poskytnuty důkazy o tom, že jednotlivé audity nebyly provedeny podle příslušných standardů, a takové důkazy poskytnuty nebyly.

Výbor CHMP si je vědom toho, že na pracovišti společnosti GVK Bio v Hyderabadu proběhla v dlouhém časovém období řada auditů ze strany klientů společnosti GVK i inspekcí příslušných orgánů, aniž by byly zjištěny závažné skutečnosti. Výbor CHMP je nicméně toho názoru, že zjištění agentury ANSM v roce 2014 byla z hlediska vlivu na integritu studií závažná.

Výsledky i kontroly integrity údajů ze strany držitelů rozhodnutí o registraci nebyly považovány za dostatečné na to, aby měly větší váhu než zjištění inspekce agentury ANSM na pracovišti společnosti GVK Bio v Hyderabadu.

Při inspekcích prováděných regulačními orgány se navíc vzorky odebírají tak, že se podrobně zkoumají specifické části konkrétní aktivity s cílem stanovit, zda provedení vyhovuje všem odpovídajícím pokynům a nařízením. To znamená, že pokud konkrétní inspekce dopadne dobře, nelze to brát jako záruku toho, že všechny procesy jsou správně prováděny a vyhovují požadavkům správné klinické praxe. Neumožňuje to ani ignorovat závěry předchozí inspekce.

Výbor CHMP nakonec rozhodl, že společnost GVK Bio neposkytla důkazy, které by prokázaly, že problém byl omezen pouze na konkrétní časové období nebo konkrétní klinické studie nebo konkrétní osoby a klinické činnosti. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že všechny studie bioekvivalence, u nichž klinické činnosti probíhaly na pracovišti společnosti GVK Bio v indickém Hyderabadu od doby, kdy společnost GVK Bio tyto činnosti v roce 2004 začala provádět, jsou považovány za nespolehlivý podklad pro posouzení poměru přínosů a rizik léčivých přípravků, jichž se týkají.

Výbor CHMP proto potvrzuje, že nelze nade vší pochybnost vyloučit možnost, že závažná porušení správné klinické praxe na daném pracovišti ovlivnila integritu vědeckých údajů z dalších studií bioekvivalence provedených na tomto pracovišti, a že tyto studie jsou proto i nadále nespolehlivé. Výbor CHMP je toho názoru, že tyto studie nelze použít k prokázání bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, a tudíž ani na podporu rozhodnutí o registraci pro generický přípravek.

- **Žádost o přezkoumání pro přípravek Nebivolol společnosti Neo Balkanika:**

Držitel rozhodnutí o registraci tvrdil, že neobdržel oficiální vyrozumění o zařazení přípravku do postupu přezkoumání podle článku 31. Proto byly vzaty do úvahy i informace předložené ve stadiu přezkoumání, aby bylo zabezpečeno právo společnosti na obranu.

Společnost Neo Balkanika předložila studii bioekvivalence (PK-05-035), která již byla předložena během postupu přezkoumání na podporu rozhodnutí o registraci přípravku Nebivolol 5 mg tablety, se stejným kvalitativním i kvantitativním složením a stejnými výrobci. Výbor CHMP již tuto studii hodnotil a dospěl k závěru, že může být považována za přijatelné doložení bioekvivalence a že poměr přínosů a rizik může být u daných rozhodnutí o registraci považován za příznivý.

Závěrem lze konstatovat, že bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU je potvrzena, a lze proto dospět k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Nebivolol společnosti Neo Balkanika je příznivý.

- **Žádost o přezkoumání pro přípravek Nebivolol rakouské společnosti Genericon Pharma:**

Držitel rozhodnutí o registraci předložil v průběhu přezkoumání studii bioekvivalence pro přípravek Nebivolol. Držitel rozhodnutí o registraci nevyužil svého práva předložit výše zmíněné vědecké údaje pro hodnocení před přijetím původního stanoviska.

Jak se uvádí v čl. 62 odst.1 čtvrtém pododstavci nařízení (ES) č. 726/2004 a čl. 32 odst. 4 třetím pododstavci směrnice 2001/83/ES, „přezkum se může zabývat pouze těmi body stanoviska, které byly původně označeny žadatelem / držitelem rozhodnutí o registraci, a může být založen pouze na

vědeckých údajích, které byly dostupné v době, kdy výbor přijal své původní stanovisko.“ Uvedené vědecké údaje proto nelze během přezkoumání vzít v úvahu.

- **Celkové závěry přezkoumání**

Na základě veškerých dostupných údajů včetně informací předložených během původního postupu hodnocení a podrobného odůvodnění přezkoumání předloženého držiteli rozhodnutí o registraci výbor CHMP:

- dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Nebivolol společnosti Neo Balkanika je příznivý, a proto je přípravek Nebivolol společnosti Neo Balkanika zařazen na seznam léčivých přípravků, u kterých je doporučeno zachovat rozhodnutí o registraci,
- potvrdil své předchozí doporučení pozastavit rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky, u kterých nebyla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u léčivých přípravků, na které se vztahuje postup společnosti GVK Bio,
- výbor přezkoumal všechny dostupné údaje a informace předložené držiteli rozhodnutí o registraci i informace poskytnuté společností GVK Bio,
- výbor zvážil odůvodnění přezkoumání, které písemně poskytli držitelé rozhodnutí o registraci,
- výbor dospěl v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES k závěru, že údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není příznivý pro zachování registrace léčivých přípravků, u nichž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB),
- výbor dospěl k závěru, že u registrací léčivých přípravků uvedených v příloze IA, které obsahují bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol a venlafaxin, je ve schválených indikacích poměr přínosů a rizik příznivý,

výbor CHMP v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje:

- a. pozastavit registraci léčivých přípravků, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), protože údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto přípravků podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý.

Podmínky pro případné zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP tedy na základě vzájemné shody doporučuje pozastavit registraci léčivých přípravků uvedených v příloze IB.

Některé z těchto léčivých přípravků mohou být v jednotlivých členských státech považovány za velmi důležité, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků

v příslušném členském státě / příslušných členských státech a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

Pokud na základě těchto kritérií budou příslušné vnitrostátní orgány považovat léčivý přípravek za velmi důležitý, může být pozastavení registrace dotčeného přípravku odloženo o dobu, po kterou bude léčivý přípravek považován za velmi důležitý. Tato doba odkladu nesmí být delší než 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy usoudí, že léčivý přípravek již není nadále velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace.

V případě léčivých přípravků považovaných členským státem / členskými státy za velmi důležité musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU;

- b. zachovat registraci léčivých přípravků, pro něž byla stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IA), protože poměr přínosů a rizik je u těchto přípravků příznivý.