

## II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas rekomenduoti palikti rinkodaros leidimus  
galėti arba sustabdyti jų galiojimą**

## **Mokslinės išvados**

### **Bendra mokslinio vertinimo santrauka**

2014 m. gegužės 19–23 d. Prancūzijos vaistinių preparatų agentūra (ANSM) atliko patikrinimą (patikrinimo referencinis Nr. GCP-141001-FR) bendrovėje „GVK Biosciences Private Limited“, kuri įsikūrusi Swarna Jayanthi komerciniame komplekse (Amerpetas, (Hiderabadas 500 038, Indija). Šioje ataskaitoje „GVK Biosciences Private Limited/Clinogent“ toliau vadinamas „GVK Bio“.

Šie nustatyti faktai išdėstyti 2014 m. liepos 2 d. prancūzų patikrinimo ataskaitoje, dėl kurios „GVK Bio“ 2014 m. liepos 18 d. pateikė savo atsakymą, ir 2014 m. liepos 21 d. paskelbtoje galutinėje patikrinimo ataskaitoje: kiekviename iš patikrintų devynių tyrimų ANSM aptiko suklastotus elektrokardiogramų (EKG) duomenis. Dėl šių suklastotų duomenų suabejota visų kitų šių devynių klinikinių tyrimų dokumentų tikrumu. Todėl ANSM nusprendė, kad šie klinikiniai tyrimai neatitinka geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimų ir yra nepatikimi, todėl jais negalima pagrįsti paraiškų gauti rinkodaros leidimą. Duomenys buvo klastojami mažiausiai nuo 2008 m. liepos mėn. iki 2013 m. EKG duomenų klastojimo sistemingumas, ilgas duomenų klastojimo laikas ir tame dalyvavusių darbuotojų skaičius rodo svarbius „GVK Bio“ klinikoje Hiderabade įdiegtos kokybės sistemos trūkumus. Iš šių faktų taip pat matyti, kad „GVK Bio“ darbuotojai stokoja žinių, informacijos ir supratimo apie GKP, nesuvokia duomenų patikimumo svarbos ir galimų savo veiksmų pasekmių, o tyrėjai stokoja bendro supratimo apie klinikinių tyrimų veiklą.

Dėl nustatytų trūkumų rimtumo ir „GVK Bio“ klinikos Hiderabade neatitikties GKP reikalavimams kyla klausimų dėl patikrintame tyrimų centre 2008–2014 m. atliktų tyrimų ir su visais kitais iki 2008 m. atliktais biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susijusių klinikinių tyrimų patikimumo.

2014 m. rugpjūčio 4 d. Europos Komisija inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) buvo paprašyta įvertinti galimą nustatytų faktų poveikį preparatų, kurie buvo įregistruoti remiantis tyrimais, su kuriais susijusi klinikinių tyrimų veikla buvo vykdoma patikrintame tyrimų centre, naudos ir rizikos santykiui. Su šia procedūra susiję vaistiniai preparatai išvardyti I priede.

### **Diskusijos**

Procedūra pradėta 2014 m. rugsėjo 25 d. 2014 m. rugsėjo mėn. įvykusiame CHMP plenariniame posėdyje CHMP patvirtino klausimų sąrašą (KS), kurį pateikė sutartinių mokslinių tyrimų organizacijai (SMTO), siekdamas išsiaiškinti, ar nustatyti faktai turėtų būti siejami tik su 2008–2014 m. laikotarpiu, konkrečiais klinikiniais tyrimais ir (arba) konkrečia klinikinių tyrimų veikla Hiderabado tyrimų centre.

Po to, kai 2014 m. spalio 22 d. „GVK Biosciences“ pateikė atsakymus ir su šiuo klausimu susijusią informaciją CHMP, 2014 m. lapkričio mėn. įvykusiame posėdyje CHMP nustatė, kad „GVK Biosciences Pvt. Ltd.“ nepateikė duomenų, kurie patvirtintų, kad ši problema susijusi tik su konkrečiu laikotarpiu, konkrečiais klinikiniais tyrimais ar konkrečiais žmonėmis ir klinikinių tyrimų veikla. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad visi nuo 2004 m., kai „GVK Biosciences Pvt. Ltd.“ pradėjo šią veiklą, atlikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, su kuriais susijusi klinikinių tyrimų veikla buvo vykdoma „GVK Biosciences Pvt. Ltd.“ tyrimų centre Hiderabade (Indijoje), yra nepatikimi, todėl jų duomenimis negalima pagrįsti susijusių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio. Dėl šios priežasties CHMP nusprendė išplėsti šios peržiūros taikymo sritį, į ją įtraukiant ir 2004–2008 m. atliktus tyrimus. Buvo patvirtintas klausimų rinkodaros leidimo turėtojams sąrašas, kuriame jų buvo paprašyta pateikti duomenis, kurie tinkamai patvirtintų jų vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Rinkodaros leidimo turėtojams pateikus savo atsakymus ir išsamiai svarstant kiekvieno rinkodaros leidimo turėtojo atsakymus, pateikti argumentai ir duomenys buvo suskirstyti į tris kategorijas.

- 1 kategorija: naujo prašymo atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis ar duomenų, kurie patvirtintų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui (išskyrus „GVK Biosciences“ tyrimų centre Hiderabade atliktus biologinio ekvivalentiškumo tyrimus), nepateikta.
- 2 kategorija: pateiktas naujas prašymas atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis.
- 3 kategorija: pateiktas naujas biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimas.

Pirmiau minėti klausimai buvo aptarti 2014 m. gruodžio mėn. įvykusiame CHMP plenariniame posėdyje, kuriame CHMP patvirtino minėtą klasifikaciją.

### **Aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti vertinant visus preparatus, kurie peržiūrėti šios procedūros metu**

Jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenų negalima ekstrapoliuoti generiniam preparatui, nes veikliosios medžiagos biologinis įsisavinamumas iš šių dviejų vaistinių preparatų gali būtų nevienodas. Jeigu preparato biologinis įsisavinamumas būtų didesnis nei referencinio vaistinio preparato, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme būtų didesnė nei numatyta, todėl gali padaugėti nepageidaujamų reiškinių atvejų arba jie gali būti sunkesni. Jeigu preparato biologinis įsisavinamumas būtų mažesnis nei referencinio vaistinio preparato, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme būtų mažesnė nei numatyta, todėl gydymas gali būti ne toks veiksmingas, vaisto terapinis veiksmingumas gali pasireikšti vėliau arba vaistas gali visai neturėti tokio poveikio.

Atsižvelgiant į tai, kas nurodyta pirmiau, vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis, kai biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, nėra teigiamas, nes negalima atmesti galimybės, kad dėl to gali kilti saugumo ir (arba) toleravimo ar veiksmingumo problemų.

Kai kurie rinkodaros leidimo turėtojai ne tik pateikė tyrimus, bet ir atkreipė dėmesį į tai, kad kai kurių „GVK Biosciences Pvt. Ltd.“ patalpose Hiderabade (Indijoje) atliktų auditų ir patikrinimų rezultatai buvo teigiami, ir tvirtino, kad, atsižvelgiant į tai, šiame tyrimų centre atliktais biologinio ekvivalentiškumo tyrimais galima pasikliauti kaip tinkamais tyrimais rinkodaros leidimui pagrįsti. Vis dėlto, atsižvelgiant į 2014 m. gegužės mėn. ANSM atlikto patikrinimo metu nustatytų GKP pažeidimų pobūdį, sunkumą ir mastą, šių argumentų nepakanka minėtų tyrimų patikimumui įrodyti. Iš tikrųjų minėtų auditų ir patikrinimų, įskaitant atliktus tyrimų centre po ANSM patikrinimo metu nustatytų GKP pažeidimų, nepakanka abejonėms išsklaidyti, nes gali būti, kad jų metu tiesiog nepavyko nustatyti rimtų GKP pažeidimų, net jei jų buvo. Taigi, CHMP, turėdamas pagrįstą abejonių, negali atmesti galimybės, kad tyrimų centre padaryti svarbūs GKP pažeidimai galėjo turėti įtakos minėtiems tyrimams. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad siekiant įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, šiais tyrimais pasikliauti negalima.

Laikytasi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojų pateiktų rezultatų tikėtinumo ir taikytų duomenų patikimumo kontrolės priemonių nepakanka, kad, remiantis „GVK Bio“ tyrimų centre Hiderabade atliktais tyrimais, būtų galima įrodyti biologinį ekvivalentiškumą, todėl šie duomenys nepriimtini rinkodaros leidimui pagrįsti.

Keletas rinkodaros leidimo turėtojų taip pat argumentavo, kad apie jų vaistus surinkti farmakologinio budrumo duomenys neparodė jokių problemų, kurias būtų galima priskirti neesamam biologiniam ekvivalentiškumui, pvz., mažesnio veiksmingumo ar saugumo ir blogesnio toleravimo. Tačiau CHMP laikosi nuomonės, jog to, kad nebuvo nustatyta jokių farmakologinio budrumo signalų, nepakanka abejonėms išsklaidyti, nes neįrodyta, kad tokį signalą būtų galima nustatyti vykdant tam tikrą farmakologinio budrumo veiklą.

Kai kurie rinkodaros leidimo turėtojai pateikė duomenis, gautus atlikus biologinio ekvivalentiškumo tyrimą su ES nepriklausančiose šalyse įregistruotu referenciniu vaistiniu preparatu. Pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnį rinkodaros leidimo turėtojai turi įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, todėl pirmiau minėtų tyrimų negalima laikyti atitinkančiais 10 straipsnio kriterijus.

Kai kurie rinkodaros leidimo turėtojai pateikė biologinio ekvivalentiškumo duomenis, gautus atlikus tyrimą, siejamą su nepašalintais svarbiais GKP pažeidimais. CHMP priėjo prie išvados, kad dėl nustatytų svarbių GKP pažeidimų šiais tyrimais negalima pasikliauti siekiant įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

## **1 kategorijos vaistiniai preparatai**

Ši kategorija apima preparatus, dėl kurių rinkodaros leidimo turėtojai nepateikė prašymo atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis, nepateikė biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimo duomenų, kurie būtų surinkti ne „GVK Biosciences Pvt. Ltd.“ tyrimų centre Hiderabade (Indijoje), arba kurių rinkodaros leidimo turėtojai neatsiliepė. Vis dėlto daugelis rinkodaros leidimo turėtojų pateikė įvairaus pobūdžio pareiškimus (kaip aprašyta ankstesniame skyriuje) dėl vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio. Šie pareiškimai buvo atidžiai įvertinti.

Taigi, neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, CHMP priėjo prie išvados, kad susijusio 1 kategorijos vaistinio preparato veiksmingumo ir saugumo negalima nustatyti, todėl jo naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

## **2 kategorijos vaistiniai preparatai**

Ši kategorija apima vaistinius preparatus, dėl kurių rinkodaros leidimo turėtojai pateikė prašymą atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis (t. y. teiginiai, kad šie preparatai atitinka Biologinių vaistų klasifikacijos sistema (BVKS) pagrįsto atleidimo nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis kriterijus; šio atleidimo tvarka aprašyta Gairių dėl biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, siekiant įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III priede).

Dėl IA priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra levetiracetamo, levocetirizino ir metoklopramido, CHMP laikosi nuomonės, kad prašymas atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis yra priimtinas. Todėl šių preparatų biologinis ekvivalentiškumas yra įrodytas, o naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas. Todėl CHMP rekomenduoja palikti susijusius rinkodaros leidimus galioti.

Dėl likusių 2 kategorijai priskiriamų vaistinių preparatų (t. y. IB priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra donepezilo), jų biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam preparatui negalima įrodyti dėl šių problemų:

- negalima atmesti burnoje disperguojamo preparato absorbcijos per burnos ertmę galimybes;

- sudėties skirtumai: tiriamojo preparato sudėtyje yra itin svarbių pagalbinių medžiagų, kurios gali paveikti vaistinio preparato farmakokinetines savybes (absorbiciją).

Neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, šių vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo negalima nustatyti, todėl jų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu. Todėl CHMP rekomenduoja sustabdyti susijusių rinkodaros leidimų galiojimą.

### 3 kategorijos vaistiniai preparatai

Ši kategorija apima preparatus, dėl kurių rinkodaros leidimo turėtojai pateikė ne „GVK Biosciences Pvt. Ltd.“ tyrimų centre Hiderabade (Indijoje) atliktų, o kitų biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimų duomenis.

Dėl šių 3 kategorijai priskiriamų vaistinių preparatų (IA priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra bendroflumetiazido, bozentano, feksofenadino, lansoprazolo, nebivololio ir venlafaksino), CHMP laikosi nuomonės, kad pateiktų tyrimų rezultatai patvirtina jų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Todėl šių vaistinių preparatų naudoti ir rizikos santykis tebėra teigiamas. Todėl CHMP rekomenduoja palikti susijusius rinkodaros leidimus galioji.

Dėl likusių 3 kategorijai priskiriamų vaistinių preparatų (IB priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra klindamicino, ezomeprazolo, fenoksimetilpenicilino, trimetazidino), jų biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam preparatui negalima įrodyti dėl problemų, susijusių su tuo, kad:

- neaišku, koks tiriamasis preparatas buvo naudojamas atliekant tyrimą su įregistruotu (rinkoje prekiaujamu) preparatu;
- neparengta išsami biologinio ekvivalentiškumo tyrimo ataskaita, pateikta tik tyrimo protokolo santrauka;
- referencinis preparatas neregistruotas ES;
- neatliktas modifikuoto atpalaidavimo preparato nuostoviosios būsenos tyrimas;
- neatliktas modifikuoto atpalaidavimo preparato vienos dozės tyrimas;
- pateikta tik bandomojo tyrimo protokolo santrauka;
- tyrimo metu tiriamojo preparato tinkamumo laikas buvo pasibaigęs;
- neparengta išsami bioanalizės ataskaita;
- mažesnio stiprumo preparato rinkodaros leidimo turėtojo negalima atleisti nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis, nes nebuvo pateikti palyginamieji tirpumo duomenys, kaip nurodyta biologinio ekvivalentiškumo tyrimo gairėse.

Užbaigęs vertinimą, CHMP atkreipė dėmesį, kad vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra pravastatino, bus išbraukti iš šios procedūros, nes nepatenka į šios procedūros taikymo sritį.

### Naudos ir rizikos santykis

Atsižvelgęs į ANSM patikrinimo ataskaitą, turimus duomenis ir visus rinkodaros leidimo turėtojų atsakymuose pateiktus argumentus, 2015 m. sausio mėn. plenariniame posėdyje CHMP priėjo prie išvados, kad, neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, susijusio vaistinio preparato veiksmingumo, saugumo ir toleravimo charakteristikų negalima nustatyti.

Iš tiesų, jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodytas, referencinio vaistinio preparato veiksmingumo, saugumo ir toleravimo duomenų negalima ekstrapoliuoti generiniam preparatui, nes veikliosios medžiagos biologinis įsisavinamumas iš šių dviejų vaistinių preparatų gali būtų nevienodas. Jeigu preparato biologinis įsisavinamumas būtų didesnis nei referencinio vaistinio preparato, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme būtų didesnė nei numatyta, todėl gali padaugėti nepageidaujamų reiškinų atvejų arba jie gali būti sunkesni. Jeigu preparato biologinis įsisavinamumas būtų mažesnis nei referencinio vaistinio preparato, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų

organizme būtų mažesnė nei numatyta, todėl gydymas gali būti ne toks veiksmingas, vaisto terapinis veiksmingumas gali pasireikšti vėliau arba vaistas gali visai neturėti tokio poveikio. Atsižvelgiant į šiuos neaiškumus ir dėl to galinčias kilti abejones dėl veiksmingumo, saugumo ir toleravimo, susijusių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Taigi, remdamasi rinkodaros leidimo turėtojų atsakymų vertinimu ir deramai apsvaustę visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus argumentus, CHMP patvirtino šias išvadas:

- dėl vaistinių preparatų (IA priedas), dėl kurių buvo pateikti ne „GVK Biosciences“ tyrimų centre Hiderabade atliktų, o kito (-ų) biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimo (-ų) duomenys, arba teiginiai, kad šie preparatai atitinka Biologinių vaistų klasifikacijos sistema (BVKS) pagrįsto atleidimo nuo įpareigojimo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenis kriterijus (šio atleidimo tvarka aprašyta Gairių dėl biologinio ekvivalentiškumo tyrimo (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III priede) ir kuriuos CHMP vertino ir įvertino palankiai (t. y. vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendroflumetiazido, bozentano, feksofenadino, lansoprazolo, levetiracetamo, levocetirizino, metoklopramido, neбиволіоlio ir venlafaksino), CHMP laikosi nuomonės, kad jų biologinis ekvivalentiškumas įrodytas;

IA priede nurodytų preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, todėl CHMP rekomenduoja palikti susijusius rinkodaros leidimus galioti;

- dėl vaistinių preparatų (IB priedas), kurių biologinio ekvivalentiškumo duomenys nebuvo pateikti arba CHMP nusprendė, kad pateiktų tokių duomenų nepakanka teigiamam susijusių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykiui pagrįsti, CHMP laikosi nuomonės, kad biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui neįrodytas, todėl priėjo prie išvados, kad informacija, kuria remiantis suteikti rinkodaros leidimai, yra neteisinga ir kad pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį susijusių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;

Todėl komitetas rekomenduoja sustabdyti šių rinkodaros leidimų (IB priedas) galiojimą, nebent atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos šį vaistinį preparatą laiko ypatingos svarbos vaistu. Atitinkamoje (-ose) valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ypač svarbiais laikomų vaistinių preparatų rinkodaros leidimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti, bet ne daugiau kaip 24 mėnesiams po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistas nebėra itin svarbus, atitinkamo rinkodaros leidimo galiojimas turi būti sustabdytas.

Per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo tų vaistinių preparatų, kuriuos valstybės narės laiko itin svarbiais, rinkodaros leidimo turėtojai privalo pateikti biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimą.

IB priede nurodytą vaistinį preparatą valstybė (-ės) narė (-ės) gali laikyti itin svarbiu, remdamasi (-osi) galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį.

Dėl rinkodaros leidimų, kurių galiojimą rekomenduojama sustabdyti, CHMP priėjo prie išvados, kad sustabdytą rinkodaros leidimų galiojimą būtų galima atnaujinti, kai, remiantis su ES įregistruotu referenciniu vaistiniu preparatu atliktu biologinio ekvivalentiškumo tyrimu, bus patvirtintas biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

## **Pakartotinio nagrinėjimo procedūra**

2015 m. sausio mėn. įvykusiame komiteto posėdyje priėmus CHMP nuomonę, toliau nurodyti rinkodaros leidimo turėtojai pateikė prašymus pakartotinai išnagrinėti šią nuomonę:

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

Siekdami pagrįsti savo prašymą pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę, rinkodaros leidimo turėtojai argumentavo, kodėl preparatų, kurių rinkodaros leidimų galiojimą ketinama sustabdyti, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. CHMP atsižvelgė į pateiktas priežastis ir jas įvertino.

CHMP išvados dėl rinkodaros leidimo turėtojų prašymo paaiškinime iškeltų klausimų pateikiamos toliau.

- **Prašymas pakartotinai išnagrinėti nuomonę dėl Alendronate**

Alendronato terapijos svarba pacientams. Rinkodaros leidimo turėtojai siekia įrodyti alendronato terapijos ir nuolatinio šio vaisto prienamumo svarbą, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą.

Pripažįstama, kad alendronatas yra svarbus vaistas gydant pomenopauzinę osteoporozę. Vis dėlto, sustabdžius šių rinkodaros leidimų galiojimą, pacientams galima išrašyti kitus generinius vaistus arba originalų vaistinį preparatą. Be to, cituojama CHMP nuomonė, kurioje komitetas teigia, kad pavienės valstybės narės gali vaistinius preparatus laikyti itin svarbiais, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prienamumą atitinkamoje (-ose) valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį. Jei, remdamosi šiais kriterijais, atitinkamos valstybės narės nacionalinės kompetentingos institucijos laikosi nuomonės, kad vaistinis preparatas yra itin svarbus, atitinkamo (-ų) rinkodaros leidimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti laikotarpiui, kuriuo šis vaistinis preparatas laikomas itin svarbiu (bet ne daugiau kaip 24 mėnesiams po Komisijos sprendimo paskelbimo).

CHMP laikosi nuomonės, jog tam, kad atitinkamų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį būtų galima pripažinti teigiamu, šiuo argumentu negalima kompensuoti poreikio įrodyti jų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Ne visuose etapuose tyrimas buvo vykdomas „GVK Bio“. Teikdamas pirminę paraišką, rinkodaros leidimo turėtojas atliko biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, kurio metu tiriamasis preparatas, Alendronate Sodium 70 mg tabletės, buvo lyginamas su ES įregistruotu originaliu vaistiniu preparatu, Fosamax 70 mg tabletėmis, juos tuščiu skrandžiu vartojant sveikiems suaugusiems vyrams. Klinikinių tyrimų etapas buvo vykdomas „GVK Bio“; bioanalizę, farmakokinetikos ir statistinius tyrimus atliko kita SMTO.

Klinikinių tyrimų centre, kuriame buvo atliekamas tyrimas, buvo nustatyta rimtų pažeidimų, ir, atsižvelgdamas į nustatytų trūkumų rimtumą, CHMP laikosi nuomonės, kad tame klinikinių tyrimų centre surinkti duomenys yra nepatikimi. Todėl, CHMP nuomone, nepaisant to, kad plazmos éminiai buvo analizuojami kitoje SMTO, negalima neatsižvelgti į tai, kad gauti duomenys yra nepatikimi.



CHMP laikosi nuomonės, jog tam, kad atitinkamų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį būtų galima pripažinti teigiamu, rinkodaros leidimo turėtojų pirmiau pateiktu argumentu negalima kompensuoti poreikio įrodyti jų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui, todėl šis argumentas turi būti atmestas.

Naujų mokslinių duomenų pateikimas. Rinkodaros leidimo turėtojai informavo CHMP, kad jie pradėjo veiklą, susijusią su nauju biologinio ekvivalentiškumo tyrimu. Į šią informaciją buvo atsižvelgta, bet, kadangi 31 straipsnyje numatytos procedūros metu šio biologinio ekvivalentiškumo tyrimo duomenų nepateikta, šios peržiūros metu ji nebuvo aptarta.

Todėl tam, kad šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį būtų galima pripažinti teigiamu, rinkodaros leidimo turėtojas vis dar turi įrodyti biologinį jo ekvivalentiškumą ES įregistruotam vaistiniam preparatui.

Patirtis po vaistinio preparato pateikimo rinkai. Rinkodaros leidimo turėtojas argumentuoja remdamasis ilgalaikę, beveik 7 metų patirtimi po vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra alendrono rūgšties, pateikimo rinkai.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad kompetentingoms institucijoms pateikti farmakologinio budrumo duomenys neparodė jokių problemų, kurias būtų galima priskirti neesamam biologiniam ekvivalentiškumui, pvz., mažesnio veiksmingumo ar saugumo ir blogesnio toleravimo. Vis dėlto CHMP laikosi nuomonės, kad farmakologinio budrumo veikla tikriausiai buvo nepakankamai efektyvi, kad būtų galima nustatyti su veiksmingumu ar saugumu ir toleravimu susijusį signalą, o neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam vaistiniam preparatui ir nesant farmakologinio budrumo signalo, nėra pakankamos garantijos, kad galima daryti išvadą, jog naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Galiausiai atkreipiamas dėmesys į tai, kad generinio preparato biologinis ekvivalentiškumas turi būti įrodytas vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje išdėstytais kriterijais ir biologinio ekvivalentiškumo tyrimo gairėmis.

Dėl pirmiau minėtų priežasčių biologinio ekvivalentiškumo įrodymų stokos negalima kompensuoti po vaisto pateikimo rinkai surinktais duomenimis.

- **Prašymas pakartotinai išnagrinėti nuomonę dėl Irbesartan ir Irbesartan hydrochlorothiazide**

Įrodytas Irbesartan biologinis ekvivalentiškumas ES neįregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Siekiant gauti Irbesartan 75, 150 ir 300 mg tablečių rinkodaros ES leidimą, buvo atliktas šis biologinio ekvivalentiškumo tyrimas: Irbesartan plėvele dengtų 300 mg tablečių biologinio ekvivalentiškumo referenciniam preparatui, APROVEL 300 mg plėvele dengtoms tabletėms, tyrimas. Vėliau, siekiant gauti generinio vaistinio preparato rinkodaros Australijoje leidimą, buvo atliktas Irbesartan plėvele dengtų 300 mg tablečių biologinio ekvivalentiškumo Australijoje įregistruotam referenciniam preparatui, AVAPRO 300 mg plėvele dengtoms tabletėms, kurios buvo tiekiamos iš Australijos rinkos, tyrimas.

Rinkodaros leidimo turėtojas teigia, kad Australijai skirtu tyrimo metu surinkti duomenys galioja ir ES. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas tvirtina, kad Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio nuostatas galima aiškinti įvairiai ir kad jame konkrečiai nenurodyta, jog atliekant biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, būtina naudoti ES įregistruotą referencinį preparatą. Pasak rinkodaros leidimo turėtojo, apie tai užsiminta tik biologinio ekvivalentiškumo tyrimo gairėse. Galiausiai rinkodaros leidimo turėtojas teigia, kad pakartojus biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, būtų patvirtinta tai, ką rinkodaros leidimo turėtojas jau žino, t. y., kad tiriamasis preparatas Irbesartan yra biologiškai ekvivalentiškas ES įregistruotam vaistiniam preparatui. Tokiu atveju savanoriams tektų be reikalo ir nesant aiškaus poreikio vartoti vaistinį preparatą, o tai nepriimtina moraliniu požiūriu.

Įrodyti vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalimi įregistruotų generinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistiniam preparatui yra būtina sąlyga. Šis referencinis vaistinis preparatas turi būti įregistruotas ES, vadovaujantis 6 straipsnyje aprašytais ES procedūromis ir minėtos direktyvos 8 straipsnyje nustatytais ES reikalavimais.

Nenusižengdamas minėtam reikalavimui, CHMP peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus argumentus ir laikėsi nuomonės, kad, moksliniu požiūriu, pateikti duomenys nepatvirtina, kad Australijoje ir ES įregistruoti referenciniai vaistiniai preparatai yra identiški (pvz., jų gamybos vietos nežinomos, nežinoma kiekybinė jų sudėtis).

Pateiktas tyrimas neįrodo biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Taigi, CHMP nuomone, rinkodaros leidimo turėtojų pateikti duomenys netinkami, siekiant pagrįsti teigiamą vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį.

Įrodytas Irbesartan Hydrochlorothiazide biologinis ekvivalentiškumas ES neįregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Siekiant gauti sudėtinio irbesartano ir hidrochlorotiazido preparato 150/12,5 mg, 300/12,5 mg ir 300/25 mg tablečių rinkodaros ES leidimą, buvo atliktas šis biologinio ekvivalentiškumo tyrimas: Irbesartan Hydrochlorothiazide plėvele dengtų 300/25 mg tablečių biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam preparatui, COAPROVEL 300/25 mg plėvele dengtoms tabletėms, tyrimas. Vėliau, siekiant gauti generinio vaistinio preparato rinkodaros Australijoje leidimą, buvo atliktas bendrovės „Alembic“ Irbesartan Hydrochlorothiazide plėvele dengtų 300/25 mg tablečių biologinio ekvivalentiškumo Australijoje įregistruotam referenciniam preparatui, AVAPRO HCT 300 mg plėvele dengtoms tabletėms iš Australijos rinkos, tyrimas.

Remdamasis tais pačiais pirmiau aprašytais argumentais, rinkodaros leidimo turėtojas teigia, kad Australijai skirtu tyrimo metu surinkti duomenys galioja ir ES. Apsvarstęs rinkodaros leidimo turėtojo argumentus, CHMP patvirtina savo nuomonę ir daro išvadą, kad rinkodaros leidimo turėtojų pateikti duomenys netinkami, siekiant pagrįsti teigiamą vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį.

- **Prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl Levetiracetam ir Dipyridamole**

Nauji moksliniai duomenys. Rinkodaros leidimo turėtojai pateikė naują dipiridamolio biologinio ekvivalentiškumo tyrimą ir prašymą nepateikti levetiracetamo biologinio ekvivalentiškumo tyrimo. Rinkodaros leidimo turėtojai nepateikė minėtų mokslinių duomenų iki pirminės nuomonės priėmimo.

Reglamento (EB) Nr. 726/2004 62 straipsnio 1 dalies 4 pastraipoje ir Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalies 3 pastraipoje nurodyta, kad *pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu gali būti svarstomi tik pareiškėjo ir (arba) rinkodaros leidimo turėtojo iš pradžių įvardyti CHMP nuomonėje aptarti klausimai, ir ji gali būti pagrįsta tik tais moksliniais duomenimis, kuriuos komitetas turėjo tuo metu, kai priėmė pirminę nuomonę.* Todėl šių mokslinių duomenų negalima svarstyti pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

Teigiami ankstesnio „GVK Bio“ tyrimų centro Hiderabade patikrinimo ir audito rezultatai. Rinkodaros leidimo turėtojai tvirtina, jog remiantis tuo, kad MHRA atlikus tyrimų centro atitikties GKP reikalavimams patikrinimą, esminių ar svarbių GKP pažeidimų nenustatyta, CHMP išvados, jog, siekiant įrodyti biologinį ekvivalentiškumą, „GVK Bio“ tyrimų centre atliktais tyrimais negalima pasikliauti, yra nepagrįstos. Rinkodaros leidimo turėtojai taip pat teigia, kad jie yra susipažinę su nuomone apie „GVK Bio“ klientų atliktus atitikties GKP reikalavimams patikrinimus (t. y. joje nurodoma, kad šie auditai neatitiko standartų, nes jų metu „GVK Bio“ tyrimų centre rimtų GKP pažeidimų nebuvo nustatyta). Rinkodaros leidimo turėtojai tvirtina, kad tokie apibendrinimai gali būti pagrįsti tik jei būtų pateikta įrodymų, kad pavieniai auditai buvo atlikti nesilaikant atitinkamų standartų, o tokių įrodymų nepateikta.

CHMP pripažįsta, kad per ilgą laikotarpį „GVK“ klientai ir kompetentingos institucijos atliko keletą auditų ir patikrinimų „GVK Bio“ tyrimų centre Hiderabade, bet jų metu svarbių pažeidimų nenustatė.

Vis dėlto CHMP laikosi nuomonės, kad pagal poveikį tyrimų patikimumui 2014 m. ANSM nustatyti pažeidimai buvo rimti.

Laikytasi nuomonės, jog rinkodaros leidimo turėtojų pateiktų rezultatų ir taikytų duomenų patikimumo kontrolės priemonių nepakanka, kad būtų galima nepaisyti ANSM atlikto „GVK Bio“ tyrimų centro Hiderabade patikrinimo metu nustatytų pažeidimų.

Be to, kai reguliavimo institucijos atlieka patikrinimus, atrenkamos tam tikros konkrečios veiklos dalys, kurios išsamiai tiriamos siekiant nustatyti, ar ta veikla buvo vykdoma laikantis visų atitinkamų gairių ir taisyklių. Tai reiškia, kad gerų tam tikro patikrinimo rezultatų negalima vertinti kaip garantijos, kad visi procesai vykdomi tinkamai ir atitinka GKP reikalavimus. Dėl to taip pat negalima nepaisyti ankstesnio patikrinimo metu nustatytų pažeidimų.

Galiausiai CHMP nustatė, kad „GVK Bio“ nepateikė duomenų, kurie patvirtintų, kad nustatyta problema buvo susijusi tik su tam tikru laikotarpiu ar konkrečiais klinikiniais tyrimais ar konkrečiais asmenimis ir klinikinių tyrimų veikla. Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad visi nuo 2004 m., kai „GVK Bio“ pradėjo šią veiklą, atlikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, su kuriais susijusi klinikinių tyrimų veikla buvo vykdoma „GVK Bio“ tyrimų centre Hiderabade (Indijoje), yra nepatikimi, todėl jų duomenimis negalima pagrįsti susijusių vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio.

Todėl CHMP patvirtina, jog, turėdamas pagrįstų abejonių, negali atmesti tikimybės, kad tyrimų centre padaryti svarbūs GKP pažeidimai galėjo turėti įtakos kitų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų metu surinktų mokslinių duomenų patikimumui ir kad dėl to šie tyrimai tebėra nepatikimi. CHMP laikosi nuomonės, jog šių tyrimų duomenimis negalima įrodyti biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam vaistiniam preparatui ir pagrįsti paraiškos gauti generinio vaisto rinkodaros leidimą.

- **Prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl Nebivolol („Neo-Balkanika“)**

Rinkodaros leidimo turėtojas teigė, kad negavo oficialaus pranešimo apie šio preparato įtraukimą į 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą. Todėl į informaciją, kuri buvo pateikta pakartotinio nagrinėjimo etape, buvo atsižvelgta, siekiant užtikrinti bendrovės teisę į gynybą.

„Neo-Balkanika“ pateikė biologinio ekvivalentiškumo tyrimą (PK-05-035), kuris jau buvo pateiktas kreipimosi procedūros metu, siekiant pagrįsti Nebivolol 5 mg tablečių, kurių kokybinė ir kiekybinė sudėtis yra tokia pati ir gamintojai yra tie patys, rinkodaros leidimus. CHMP jau įvertino šį tyrimą ir priėjo prie išvados, kad jį galima laikyti priimtinu biologinio ekvivalentiškumo įrodymu ir kad atitinkamų rinkodaros leidimų naudos ir rizikos santykį galima laikyti teigiamu.

Taigi, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra patvirtintas, todėl galima padaryti išvadą, kad Nebivolol („Neo Balkanika“) naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

- **Prašymas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl Nebivolol („Genericon Pharma Austria“)**

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė Nebivolol biologinio ekvivalentiškumo tyrimą pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu. Rinkodaros leidimo turėtojai nepasinaudojo teise pateikti pirmiau minėtus mokslinius duomenis vertinimui iki pirminės nuomonės priėmimo.

Reglamento (EB) Nr. 726/2004 62 straipsnio 1 dalies 4 pastraipoje ir Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalies 3 pastraipoje nurodyta, kad *pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu gali būti svarstomi tik pareiškėjo ir (arba) rinkodaros leidimo turėtojo iš pradžių įvardyti CHMP nuomonėje aptarti klausimai, ir ji gali būti pagrįsta tik tais moksliniais duomenimis, kuriuos komitetas turėjo tuo metu, kai priėmė pirminę nuomonę*. Todėl šių mokslinių duomenų negalima svarstyti pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

- **Bendra pakartotinio nagrinėjimo procedūros išvada**

Remdamasis visais turimais duomenimis, įskaitant informaciją, pateiktą pirminio vertinimo procedūros metu, ir išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, kurias pateikė rinkodaros leidimo turėtojai, CHMP:

- priėjo prie išvados, kad Nebivolol („Neo Balkanika“) naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl jis įtraukiamas į sąrašą vaistinių preparatų, kurių rinkodaros leidimą rekomenduojama palikti galioti;
- patvirtino savo ankstesnę rekomendaciją sustabdyti vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam vaistiniam preparatui neįrodytas, rinkodaros leidimų galiojimą.

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

Kadangi

- komitetas apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl su „GVK Bio“ procedūra susijusių vaistinių preparatų;
- komitetas peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus turimus duomenis ir informaciją, taip pat informaciją, kurią pateikė „GVK Bio“;
- komitetas apsvaustė rinkodaros leidimo turėtojų raštu pateiktas priešastis, dėl kurių buvo prašoma pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę;
- vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas priėjo prie išvados, kad informacija, kuria remiantis suteikti rinkodaros leidimai, yra neteisinga ir kad vaistinių preparatų, kurių biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nepateikti arba kurių pateiktų tokių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), rinkodaros leidimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;
- Komitetas priėjo prie išvados, kad pagal patvirtintas indikacijas vartojamų IA priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bendroflumetiazido, bozentano, feksofenadino, lansoprazolo, levetiracetamo, levocetirizino, metoklopramido, nebivololio ir venlafaksino, rinkodaros leidimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, CHMP rekomenduoja:

- a. sustabdyti vaistinių preparatų, kurių biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nepateikti arba kurių pateiktų tokių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), kadangi informacija, kuria remiantis suteikti rinkodaros leidimai, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį šių rinkodaros leidimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Sustabdyto rinkodaros leidimų galiojimo atnaujinimo, kai taikytina, sąlyga išdėstyta III priede.

Todėl CHMP bendru sutarimu rekomenduoja sustabdyti IB priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimų galiojimą.

Pavienės valstybės narės gali kai kuriuos iš šių vaistinių preparatų laikyti itin svarbiais, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų

alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį.

Jei, remdamosi šiais kriterijais, atitinkamos valstybės narės nacionalinės kompetentingos institucijos laikosi nuomonės, kad vaistinis preparatas yra itin svarbus, atitinkamo (-ų) rinkodaros leidimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti laikotarpiui, kuriuo šis vaistinis preparatas laikomas itin svarbiu. Šis atidėjimo laikotarpis negali būti ilgesnis kaip 24 mėn. po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistas nebėra itin svarbus, atitinkamo (-ų) rinkodaros leidimo (-ų) galiojimas turi būti sustabdytas.

Rinkodaros leidimo turėtojai privalo per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo pateikti šių valstybės (-ių) narės (-ių) itin svarbiais laikomų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, atliktą su ES įregistruotu vaistiniu preparatu;

- b. palikti vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam vaistiniam preparatui yra įrodytas (IA priedas), rinkodaros leidimus galioti, kadangi šių rinkodaros leidimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.