

## **Aneks II**

**Wnioski naukowe i podstawy zalecenia w zakresie utrzymania i  
zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej**

Francuska agencja ds. produktów leczniczych (ANSM) w dniach 19–23 maja 2014 r. przeprowadziła inspekcję (numer referencyjny inspekcji GCP-141001-FR) w firmie GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi commercial complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indie. Do celów niniejszego raportu, firma GVK Biosciences Private Limited/Clinogent będzie dalej określana jako „GVK Bio”.

We francuskim raporcie z inspekcji z 2 lipca 2014 r., na który firma GVK Bio odpowiedziała w dniu 18 lipca 2014 r., oraz w ostatecznym raporcie z inspekcji, który opublikowano w dniu 21 lipca 2014 r., zgłoszono następujące problemy: w każdym z 9 badań klinicznych skontrolowanych przez ANSM wykryto manipulacje dotyczące elektrokardiogramów (EKG). Te manipulacje danymi podają w wątpliwość rzetelność wszelkich innych danych klinicznych pochodzących z tych dziewięciu badań. W związku z tym ANSM uznała je za niezgodne z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) i niewystarczająco wiarygodne, aby mogły stanowić podstawę do wniosków o wydanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Do manipulacji danymi dochodziło co najmniej w okresie od lipca 2008 r. do 2013 r. Systematyczny charakter manipulacji danymi z EKG, długi okres ich dokonywania oraz liczba pracowników zaangażowanych w ten proceder wskazują na krytyczne nieprawidłowości w systemie kontroli jakości na terenie kliniki GVK Bio w Hajdarabadzie. Wskazują także na brak przeszkolenia, świadomości i zrozumienia w zakresie zasad GCP ze strony pracowników GVK Bio, ich brak wiedzy na temat tego, jak ważna jest spójność danych i możliwych konsekwencji swoich działań, jak również brak nadzoru badaczy nad badaniami klinicznymi.

Poważny charakter wykrytych nieprawidłowości oraz brak zgodności z zasadami GCP w klinice GVK Bio w Hajdarabadzie podają w wątpliwość wiarygodność badań przeprowadzonych pomiędzy 2008 a 2014 r. w skontrolowanym ośrodku, jak również część kliniczną wszystkich innych badań biorównoważności przeprowadzonych przed 2008 r.

Komisja Europejska wszczęła procedurę arbitrażową zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w dniu 4 sierpnia 2014 r. Zwrócono się do CHMP o ocenę potencjalnego wpływu wyników kontroli na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów dopuszczonych do obrotu na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych w skontrolowanym ośrodku. Omawiane produkty lecznicze są wymienione w aneksie I.

### **Dyskusja**

Procedurę wszczęto dnia 25 września 2014 r. Na posiedzeniu plenarnym CHMP we wrześniu 2014 r. CHMP przyjął listę pytań dla firmy CRO, aby wyjaśnić, czy wyniki kontroli dotyczą wyłącznie lat 2008–2014, określonych badań klinicznych i/lub określonych procedur klinicznych w ośrodku w Hajdarabadzie.

Podczas posiedzenia w listopadzie 2014 r. po przedłożeniu odpowiedzi przez firmę GVK Biosciences, jak również dostarczeniu informacji dotyczących tej sprawy do CHMP, w dniu 22 października 2014 r. CHMP ustalił, że firma GVK Biosciences Pvt. Ltd. nie przedstawiła dowodów, które wykazywałyby, że problem ograniczał się do danego okresu lub określonych badań klinicznych bądź określonych osób i procedur klinicznych. CHMP stwierdził więc, że wszystkie badania biorównoważności, których procedury kliniczne przeprowadzono w ośrodku GVK Biosciences Pvt. Ltd. w Hajdarabadzie w Indiach od momentu, kiedy firma GVK Biosciences Pvt. Ltd. rozpoczęła przeprowadzanie tych procedur w 2004 r., uznaje się za niewystarczająco wiarygodne dla uzasadnienia stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych, których one dotyczyły. W związku z tym CHMP zdecydował o rozszerzeniu zakresu oceny poprzez uwzględnienie badań przeprowadzonych pomiędzy 2004 a 2008 r. Przyjęto listę pytań do podmiotów odpowiedzialnych, w których zwrócono się do nich o przedłożenie danych w celu

udowodnienia biorównoważności ich produktów leczniczych względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

Po przedłożeniu odpowiedzi przez podmioty odpowiedzialne i uważnym rozpatrzeniu odpowiedzi każdego podmiotu odpowiedzialnego argumenty i dane podzielono na trzy kategorie.

- Kategoria 1: Brak nowego wniosku o zwolnienie z badań biorównoważności (biowaiver) lub danych na poparcie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE (poza badaniami biorównoważności przeprowadzonymi w ośrodku GVK Biosciences w Hajdarabadzie)
- Kategoria 2: Przedłożono nowy wniosek o zwolnienie z badań biorównoważności (biowaiver)
- Kategoria 3: Przedłożono wyniki nowego badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE

Dyskusja nad powyższą kwestią odbyła się podczas posiedzenia plenarnego CHMP w grudniu 2014 r., podczas którego CHMP zatwierdził powyższą klasyfikację.

### **Rozpatrzenie wszystkich produktów poddanych ocenie w ramach tej procedury**

Jeżeli nie ustalono biorównoważności, nie można ekstrapolować bezpieczeństwa ani skuteczności referencyjnego produktu leczniczego w UE na produkt odtwórczy, ponieważ mogą występować różnice pomiędzy obydwoma produktami leczniczymi w zakresie biodostępności substancji czynnej. Gdyby biodostępność produktu przewyższała biodostępność referencyjnego produktu leczniczego, skutkowałoby to większym od zamierzonego narażeniem pacjentów na substancję czynną, potencjalnie prowadząc do zwiększenia częstości występowania lub nasilenia działań niepożądanych. Gdyby biodostępność produktu była niższa od biodostępności referencyjnego produktu leczniczego, skutkowałoby to mniejszym od zamierzonego narażeniem pacjentów na substancję czynną, potencjalnie prowadząc do zmniejszenia skuteczności, opóźnienia lub nawet braku skuteczności terapeutycznej.

Z uwagi na powyższe uwarunkowania stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego w przypadku nieustalenia biorównoważności nie jest korzystny, ponieważ nie można wykluczyć, że wystąpią problemy w zakresie bezpieczeństwa stosowania/tolerancji lub skuteczności leku.

Podmioty odpowiedzialne podkreśliły, że oprócz przedłożonych badań w ośrodku GVK Biosciences Pvt. Ltd. w Hajdarabadzie w Indiach przeprowadzono kontrole i inspekcje z wynikiem pozytywnym i argumentowały, że w związku z tym badania biorównoważności przeprowadzone w ośrodku są wystarczająco wiarygodne, aby stanowić podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Mając jednak na uwadze charakter, wagę i zakres naruszeń zasad GCP wykrytych podczas inspekcji ANSM w maju 2014 r., argumenty te nie wykazują, że wymienione badania można uznać za wiarygodne. Wszelkie opisane kontrole i inspekcje, w tym również przeprowadzone w ośrodku od czasu wykrycia naruszeń GCP przez inspekcję ANSM, nie są wystarczające do uzyskania pewności, ponieważ mogły nie wykryć poważnych naruszeń GCP nawet w przypadku ich wystąpienia. CHMP nie może więc wykluczyć ponad wszelką wątpliwość, że krytyczne naruszenia GCP w ośrodku nie miały wpływu na wymienione badania. W związku z tym CHMP stwierdza, że badań nie można uznać za wiarygodne w celu ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

Wiarygodność wyników i kontrole spójności danych przeprowadzone przez podmioty odpowiedzialne uznano za niewystarczające do ustalenia biorównoważności w oparciu o badania przeprowadzone w ośrodku GVK Bio-Hyderabad, a tym samym niewystarczające do przyjęcia ich jako podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podmioty odpowiedzialne argumentowały również, że dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące ich produktów leczniczych nie wskazywały na żadne problemy, które mogłyby wynikać z braku biorównoważności, takie jak zmniejszona skuteczność lub pogorszenie parametrów bezpieczeństwa i tolerancji leku. Jednak zdaniem CHMP niewykrycie żadnych sygnałów w toku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie jest wystarczające do uzyskania pewności, ponieważ nie ustalono, czy działania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii służą wykrywaniu takich sygnałów.

Niektóre podmioty odpowiedzialne przedłożyły wyniki badań biorównoważności względem referencyjnych produktów leczniczych zarejestrowanych poza UE. Zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE należy ustalić biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, dlatego też nie można uznać, że wymienione wyżej badania spełniają kryteria artykułu 10.

Niektóre podmioty odpowiedzialne przedłożyły wyniki badania równoważności, podczas którego doszło do nierozwiązanych, krytycznych naruszeń zasad GCP. CHMP stwierdził, że krytyczne naruszenia zasad GCP nie pozwalają na uwzględnienie tych badań w celu ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

### **Produkty lecznicze kategorii 1**

Kategoria ta obejmuje produkty, których podmioty odpowiedzialne nie przedłożyły wniosku o zwolnienie z badania biorównoważności (biowaiver) ani wyników badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE przeprowadzonego poza ośrodkiem GVK Biosciences Pvt. Ltd. w Hajdarabadzie w Indiach, a także produkty, w sprawie których podmioty odpowiedzialne nie udzieliły odpowiedzi. Jednakże wiele podmiotów odpowiedzialnych przedłożyło różne oświadczenia, jak opisano w poprzedniej części, dotyczące stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych. Dokonano wnikliwej oceny tych oświadczeń.

Podsumowując, z powodu niemożności wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE CHMP stwierdził, że nie można ustalić skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania danego produktu leczniczego kategorii 1 i dlatego nie można uznać stosunku korzyści do ryzyka za korzystny.

### **Produkty lecznicze kategorii 2**

Kategoria ta obejmuje produkty lecznicze, których podmioty odpowiedzialne przedłożyły wniosek o zwolnienie z badania biorównoważności (biowaiver) (tj. stwierdzenie, że spełniają one kryteria zwolnienia z badania biorównoważności w oparciu o system klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS)) zgodnie z opisem w aneksie III do wytycznych dotyczących badania biorównoważności (CPMP/EWP/QWP/1401/98) w celu ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

W przypadku produktów wymienionych w aneksie IA zawierających lewetyracetam, lewocetyryzynę i metoklopramid CHMP uznaje, że wniosek o zwolnienie z badań biorównoważności jest dopuszczalny. Tym samym zostaje stwierdzona biorównoważność, a stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów pozostaje korzystny. W związku z tym CHMP zaleca utrzymanie stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W przypadku pozostałych produktów leczniczych kategorii 2 (tj. produktów wymienionych w aneksie IB zawierających donepezil) zgłoszono następujące problemy wykluczające stwierdzenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE:

- nie można wykluczyć wchłaniania przez jamę ustną w przypadku preparatów w postaci ulegającej rozpadowi w jamie ustnej;
- różnice w składzie — badany produkt zawiera krytyczne substancje pomocnicze, które mogą wpłynąć na profil farmakokinetyczny produktu leczniczego (wchłanianie).

Z powodu niemożności wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE nie można ustalić skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tych produktów leczniczych i dlatego nie można uznać stosunku korzyści do ryzyka za korzystny. W związku z tym CHMP zaleca zawieszenie stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

### **Produkty lecznicze kategorii 3**

Kategoria ta obejmuje produkty lecznicze, których podmioty odpowiedzialne przedłożyły dane z badań biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE przeprowadzonych poza ośrodkiem GVK Biosciences Pvt. Ltd. w Hajdarabadzie w Indiach.

W przypadku następujących produktów leczniczych kategorii 3 (produktów wymienionych w aneksie IA zawierające bendroflumetiazyd, bosentan, feksofenadynę, lanzoprazol, nebiwolol i wenlafaksynę) CHMP stwierdza, że dostarczone wyniki badań pozwalają na stwierdzenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów pozostaje korzystny. W związku z tym CHMP zaleca utrzymanie stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

W przypadku pozostałych produktów leczniczych kategorii 3 (produktów wymienionych w aneksie IB zawierających klindamycynę, ezomeprazol, fenoksymetylopenicylinę, trimetazydynę), problemy wykluczające stwierdzenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE są następujące:

- identyczność produktu użytego w badaniu z produktem dopuszczonym (wprowadzanym) do obrotu jest niejasna;
- brakuje pełnego raportu z badania biorównoważności, przedłożono jedynie streszczenie badania;
- produkt referencyjny nie jest dopuszczony do obrotu w UE;
- brakuje badania stanu stacjonarnego dla produktu o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- brakuje badania z użyciem pojedynczej dawki dla produktu o zmodyfikowanym uwalnianiu;
- przedłożono jedynie streszczenie badania pilotażowego;
- ważność produktu badanego wygasła przed rozpoczęciem badania;
- brakuje pełnego raportu bioanalitycznego;
- niedopuszczalne jest zwolnienie z badania biorównoważności dla niższej mocy dawki, ponieważ nie przedłożono wyników porównania profili rozpuszczania zgodnie z wytycznymi dotyczącymi biorównoważności.

Na podstawie tej oceny CHMP zauważył, że produkty lecznicze zawierające prawastatynę należy wyłączyć z tej procedury, ponieważ nie znajdują się w jej zakresie.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

Uwzględniając raport z inspekcji ANSM, dostępne dane i wszystkie argumenty przedstawione w odpowiedziach udzielonych przez podmioty odpowiedzialne, podczas posiedzenia plenarnego w styczniu 2015 r. CHMP stwierdził, że z powodu niemożności wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE nie można ustalić skuteczności, bezpieczeństwa stosowania ani tolerancji danego produktu leczniczego.

Jeżeli nie ustalono biorównoważności, nie można ekstrapolować skuteczności, bezpieczeństwa stosowania ani tolerancji referencyjnego produktu leczniczego na produkt odtwórczy, ponieważ mogą występować różnice pomiędzy obydwojema produktami leczniczymi w zakresie biodostępności substancji czynnej. Gdyby biodostępność produktu przewyższała biodostępność referencyjnego produktu leczniczego, skutkowałoby to większym od zamierzonego narażeniem pacjentów na substancję czynną,

potencjalnie prowadząc do zwiększenia częstości występowania lub nasilenia działań niepożądanych. Gdyby biodostępność produktu była niższa od biodostępności referencyjnego produktu leczniczego, skutkowałoby to mniejszym od zamierzonego narażeniem pacjentów na substancję czynną, potencjalnie prowadząc do zmniejszenia skuteczności, opóźnienia lub nawet braku skuteczności terapeutycznej. Wobec tych wątpliwości i wynikających z nich zastrzeżeń w kwestii skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji nie można uznać stosunku korzyści do ryzyka stosowania danego produktu leczniczego za korzystny.

W oparciu o ocenę odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych i po uważnym rozpatrzeniu wszystkich argumentów przedłożonych przez podmioty odpowiedzialne CHMP przyjął następujące wnioski:

- w przypadku produktów leczniczych (aneks IA), dla których przedłożono dane z badań biorównoważności przeprowadzonych poza ośrodkiem GVK Biosciences Pvt. Ltd. w Hajdarabadzie w Indiach lub stwierdzenia, że produkty lecznicze spełniają kryteria zwolnienia z badania biorównoważności w oparciu o system klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS) zgodnie z opisem w aneksie III wytycznych dotyczących badania biorównoważności (CPMP/EWP/QWP/1401/98), które CHMP poddał ocenie i zweryfikował pozytywnie (tj. produkty lecznicze zawierające bendroflumetiazyd, bosentan, feksofenadynę, lanzoprazol, lewetyracetam, lewocetytryzynę, metoklopramid, nebiwolol i wenlafaksynę), CHMP jest zdania, że biorównoważność została ustalona.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów wymienionych w aneksie IA pozostaje korzystny, a CHMP zaleca utrzymanie stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;

- w odniesieniu do produktów leczniczych (aneks IB), dla których nie przedłożono wyników badań biorównoważności lub które zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania danych produktów leczniczych, CHMP jest zdania, że nie ustalono biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE, i uznaje, że dane stanowiące podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych nie jest korzystny, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

W związku z tym Komitet zaleca zawieszenie tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (aneks IB), chyba że właściwe organu narodowe uznają, że dany produkt leczniczy ma krytyczne znaczenie. W przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego o krytycznym znaczeniu zawieszenie pozwolenia może zostać odroczone w stosownym państwie członkowskim na okres nie dłuższy niż dwadzieścia cztery miesiące od daty decyzji Komisji. Jeżeli w tym okresie państwo członkowskie uzna, że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszane.

W przypadku produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji.

Produkt leczniczy wymieniony w aneksie IB może być uznany za krytyczny przez państwo członkowskie w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, biorąc pod uwagę dostępność odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim i, jeżeli dotyczy, charakteru danej choroby.

W przypadku zaleceń zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu CHMP stwierdził, że w celu zniesienia zawieszenia należy ustalić biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w oparciu o wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

## Procedura ponownej oceny

Po zebraniu CHMP w styczniu 2015 r. i wydaniu przez Komitet opinii, wnioski o ponowne zbadanie sprawy zostały przedłożone przez następujące podmioty odpowiedzialne:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma i Labesfal Genéricos (dla alendronianu);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG i Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (dla hydrochlorotiazidu irbesartanu i irbesartanu);
3. Dr. Reddy's Laboratories (Wielka Brytania) Ltd i betapharm Arzneimittel GmbH (dla dipirydamolu i lewetyracetamu);
4. Neo Balkanika (dla nebiwololu);
5. Genericon Pharma Austria (dla nebiwololu).

Na poparcie wniosków o ponowne zbadanie sprawy podmioty odpowiedzialne przedłożyły argumenty uzasadniające ich stanowisko, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania ich produktów podlegających zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest korzystny. Przedłożone podstawy zostały rozpatrzone i ocenione przez CHMP.

Wnioski CHMP dotyczące kwestii podniesionych w podstawach do ponownej oceny zgłoszonych przez podmioty odpowiedzialne przedstawiono poniżej.

- **Wniosek o ponowne zbadanie dotyczący alendronianu**

Znaczenie leczenia alendronianem dla pacjentów: podmioty odpowiedzialne argumentują, że leczenie alendronianem ma duże znaczenie dla pacjentów, a ciągła dostępność tego leku — dla bezpieczeństwa zdrowia publicznego.

Wiadomo, że alendronian pełni ważną rolę w leczeniu osteoporozy u pacjentek w wieku pomenopauzalnym. Jednakże zamiast leku, którego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało zawieszono, można przepisać inny lek odtwórczy lub innowacyjny. Dodatkowo, pojawia się odniesienie do opinii CHMP stanowiącej, że produkty lecznicze mogą być uznane za krytyczne przez poszczególne państwa członkowskie w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, biorąc pod uwagę dostępność odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim i, jeżeli dotyczy, charakteru danej choroby. Jeżeli w oparciu o te kryteria właściwe organy narodowe państw członkowskich uznają, że produkt medyczny ma znaczenie krytyczne, zawieszenie stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zostać odroczone na okres, który został uznany za krytyczny dla danego produktu leczniczego (okres nie dłuższy niż dwadzieścia cztery miesiące od daty decyzji Komisji).

CHMP stwierdza, że argument ten nie zwalnia z konieczności ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE w celu potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania danych produktów leczniczych.

Nie wszystkie etapy badania przeprowadzono w ośrodku GVK Bio: dla celów pierwszego wniosku podmiot odpowiedzialny przeprowadził badanie mające na celu porównanie biorównoważności badanego alendronianu sodu w tabletkach 70 mg i leku innowacyjnego w EU, Fosamax w tabletkach 70 mg, podawanego na czczo zdrowym, dorosłym uczestnikom płci męskiej. Faza kliniczna badania została przeprowadzona w ośrodku GVK Bio; fazy: bioanalityczna, farmakokinetyczna i statystyczna zostały przeprowadzone przez inną firmę CRO.

W ośrodku klinicznym, w którym przeprowadzono badanie, wykryto poważne nieprawidłowości i, uwzględniając poważny charakter wykrytych uchybień, CHMP stwierdza, że danych uzyskanych w tym



ośrodka klinicznym nie można uznać za wiarygodne. W związku z tym CHMP stwierdza, że analiza próbek osocza przeprowadzona przez inną firmę CRO nie jest wystarczająca do uznania za nieistotny fakt, iż uzyskane dane są niewiarygodne.

CHMP stwierdza, że argumentacja przedstawiona powyżej przez podmioty odpowiedzialne nie zwalnia z konieczności ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE w celu potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania danych produktów leczniczych, a tym samym należy ją odrzucić.

Przedłożenie nowych danych naukowych: podmioty odpowiedzialne poinformowały CHMP, że podjęły działania w kierunku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności. Odnotowano te informacje, jednak ponieważ nie przedłożono żadnych danych uzyskanych w tym badaniu biorównoważności na podstawie procedury zgodnej z art. 31, nie zostały one uwzględnione w ocenie.

W związku z tym podmiot odpowiedzialny nadal musi ustalić biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w celu potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Informacje zebrane po wprowadzeniu produktów do obrotu: podmiot odpowiedzialny przedstawił argumentację dotyczącą długoletniego, bo wynoszącego prawie siedem lat, doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu preparatów zawierających kwas alendronowy.

CHMP zauważył, że dane uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgłoszone do właściwych organów nie wskazywały na żadne problemy, które mogłyby wynikać z braku biorównoważności, takie jak zmniejszona skuteczność lub pogorszenie parametrów bezpieczeństwa i tolerancji leku. CHMP stwierdził jednak, że działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mogły być niewystarczające, aby wykryć problemy dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania i tolerancji, a brak sygnałów w toku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie jest wystarczający do uzyskania pewności co do korzystnego stosunku korzyści do ryzyka z uwagi na niewykazanie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

Ponadto stwierdza się, że biorównoważność produktu odtwórczego powinna zostać dowiedziona zgodnie z kryteriami przedstawionymi w art. 10 dyrektywy 2001/83/WE oraz wytycznymi dotyczącymi badania biorównoważności.

Z powyższych powodów dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu nie zwalniają z konieczności dowiedzenia biorównoważności.

- **Wniosek o ponowne zbadanie dla irbesartanu i hydrochlorotiazydu irbesartanu**

Biorównoważność ustalona dla irbesartanu względem referencyjnego produktu leczniczego zarejestrowanego poza UE: w celu uzupełnienia dokumentacji wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE dla irbesartanu w tabletkach 75, 150 i 300 mg przeprowadzono następujące badanie biorównoważności: badanie biorównoważności irbesartanu w tabletkach powlekanych z użyciem mocy dawki 300 mg względem produktu referencyjnego w UE — APROVEL w tabletkach powlekanych 300 mg. Następnie na potrzeby dokumentacji wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Australii (AU) dla leku odtwórczego przeprowadzono badanie biorównoważności irbesartanu w tabletkach powlekanych 300 mg względem produktu referencyjnego w Australii — AVAPRO w tabletkach powlekanych 300 mg, pochodzącego z rynku australijskiego.

Podmiot odpowiedzialny twierdzi, że dane uzyskane w toku badania w Australii mają również zastosowanie w UE. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny twierdzi, że art. 10 dyrektywy 2001/83/WE pozostawia „przestrzeń do interpretacji” i nie stwierdza wprost, że należy użyć produktu referencyjnego w UE. Według podmiotu odpowiedzialnego stwierdzenie to pojawia się jedynie w

wytycznych dotyczących badania biorównoważności. Ponadto podmiot odpowiedzialny stwierdza, że powtórzenie badania biorównoważności prowadzioby do potwierdzenia informacji, które podmiot odpowiedzialny już posiada, tj. biorównoważności badanego irbesartanu względem produktu referencyjnego w UE. W tym przypadku ochotnicy byłoby niepotrzebnie narażeni na produkt leczniczy bez wyraźnej konieczności, co jest niedopuszczalne z etycznego punktu widzenia.

Dla produktów odtwórczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE ustalenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego jest wymaganiem wstępnym. Ten referencyjny produkt leczniczy musi być dopuszczony do obrotu w UE na podstawie procedur UE opisanych w art. 6 oraz w zgodzie z wymogami UE zdefiniowanymi w art. 8 wymienionej dyrektywy.

Bez uszczerbku dla powyższego wymogu CHMP poddał ocenie argumentację podmiotu odpowiedzialnego i z naukowego punktu widzenia uznał, że na podstawie przedłożonych danych nie można ustalić, czy produkty referencyjne dopuszczone do obrotu w Australii i Unii Europejskiej są identyczne (gdyż np. nieznanne są miejsca produkcji ani skład ilościowy).

Przedłożone wyniki badania nie dowodzą biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE. Podsumowując, CHMP jest zdania, że dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny nie dają podstawy do stwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Biorównoważność ustalona dla hydrochlorotiazydu irbesartanu względem referencyjnego produktu leczniczego zarejestrowanego poza UE: w celu uzupełnienia dokumentacji wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE dla irbesartanu/hydrochlorotiazydu w dawkach 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg przeprowadzono następujące badanie biorównoważności: badanie biorównoważności irbesartanu + hydrochlorotiazydu w tabletkach powlekanych z użyciem mocy dawki 300 mg/25 mg względem produktu referencyjnego w UE — COAPROVEL w tabletkach powlekanych 300 mg/25 mg. Następnie na potrzeby dokumentacji wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Australii (AU) dla leku odtwórczego przeprowadzono badanie biorównoważności hydrochlorotiazydu irbesartanu firmy Alembic w tabletkach powlekanych 300 mg/25 mg względem produktu referencyjnego w Australii — AVAPRO HCT w tabletkach powlekanych 300 mg, pochodzącego z rynku australijskiego.

W oparciu o tę samą argumentację co zastosowana w przypadku irbesartanu i opisana powyżej podmiot odpowiedzialny twierdzi, że dane uzyskane w toku badania w Australii mają również zastosowanie w UE. Po rozpatrzeniu argumentacji podmiotu odpowiedzialnego CHMP potwierdza swoje stanowisko i stwierdza, że dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne nie dają podstawy do stwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

- **Wniosek o ponowne zbadanie dla lewetyracetamu i dipirydamolu**

Nowe dane naukowe: podmioty odpowiedzialne przedłożyły wniosek o zwolnienie z badania biorównoważności dla lewetyracetamu oraz dane z nowego badania biorównoważności dla dipirydamolu. Podmioty odpowiedzialne nie przedłożyły wyżej wymienionych danych naukowych przed wydaniem pierwszej opinii.

Jak stwierdzono w art. 62, ust. 1, akapit 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i art. 32, ust. 4, akapit 3 dyrektywy 2001/83/WE, „procedura ponownej oceny może odnosić się wyłącznie do punktów opinii początkowo zidentyfikowanych przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny i może być oparta wyłącznie na danych naukowych dostępnych w chwili, w której Komitet przyjął wstępną opinię”. W związku z tym nie można uwzględnić tych danych naukowych podczas procedury ponownej oceny.

Pozytywne wyniki inspekcji i kontroli w ośrodku GVK Bio w Hajdarabadzie w przeszłości: podmioty odpowiedzialne przedstawiają argumentację, że ponieważ kontrola zgodności z zasadami GCP przeprowadzona przez MHRA obejmująca badanie przeprowadzone w ośrodku nie wykryła żadnych krytycznych ani istotnych naruszeń zasad GCP, stwierdzenie CHMP, iż nie można polegać na wynikach badań przeprowadzonych w ośrodku GVK Bio w celu wykazania biorównoważności, nie ma uzasadnienia. Podmioty odpowiedzialne stwierdziły także, że odnotowały opinię na temat kontroli zgodności z zasadami GCP przeprowadzonych przez klientów GVK Bio (tj. sugestii, że kontrole te były przeprowadzone niezgodnie z wymogami, ponieważ nie wykryły żadnych poważnych naruszeń zasad GCP w ośrodku GVK Bio). Podmioty odpowiedzialne argumentują, że to uogólnienie byłoby uzasadnione jedynie w przypadku przedstawienia dowodów na to, iż poszczególne kontrole nie zostały przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi normami, a takich dowodów nie przedstawiono.

CHMP uznał, że liczne kontrole klientów GVK oraz inspekcje właściwych organów w ośrodku GVK Bio-Hyderabad prowadzone przez długi okres czasu nie wykryły krytycznych naruszeń. CHMP stwierdza jednak, że problemy wykryte przez kontrolę ANSM w 2014 r. są poważne w kontekście wpływu na spójność wyników badań.

Wyniki i kontrole spójności danych ze strony podmiotów odpowiedzialnych uznano za niewystarczające do uznania za nieistotne problemów wykrytych przez inspekcję ANSM w ośrodku GVK Bio-Hyderabad.

Dodatkowo inspekcje przeprowadzane przez właściwe organy nadzorujące posługują się procedurą próbkowania, w której określone elementy danej procedury są szczegółowo analizowane w celu ustalenia, czy ich wykonanie było zgodne ze wszystkimi stosownymi wytycznymi i rozporządzeniami. Oznacza to, że pomyślny wyniki określonej inspekcji nie stanowi gwarancji, że wszystkie procedury przeprowadzane są we właściwy sposób i zgodnie z zasadami GCP. Nie pozwala to również na pominięcie problemów wykrytych przez poprzednią inspekcję.

Ponadto CHMP stwierdził, że firma GVK Bio nie przedstawiła dowodów, które wykazywałyby, że problem był ograniczony do danego okresu lub określonych badań klinicznych bądź określonych osób i procedur klinicznych. CHMP stwierdził więc, że wszystkie badania biorównoważności, których procedury kliniczne przeprowadzono w ośrodku firmy GVK Bio w Hajdarabadzie w Indiach od momentu, kiedy firma GVK Bio rozpoczęła przeprowadzanie tych procedur w 2004 r., uznaje się za niewystarczająco wiarygodne dla uzasadnienia stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych, których one dotyczyły.

CHMP stwierdza więc, że nie można wykluczyć ponad wszelką wątpliwość, iż krytyczne naruszenia zasad GCP w ośrodku nie wpłynęły na spójność danych naukowych w innych badaniach biorównoważności przeprowadzonych w tym ośrodku i w związku z tym wyników badań nadal nie można uznać za wiarygodne. CHMP jest zdania, że nie można wykorzystać wyników tych badań do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE, a tym samym nie stanowią one podstawy do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

- **Wniosek o ponowne zbadanie dla nebiwololu firmy Neo-Balkanika**

Podmiot odpowiedzialny twierdził, że nie otrzymał oficjalnego powiadomienia o włączeniu produktu do procedury arbitrażowej zgodnie z art. 31. W związku z tym w celu ochrony prawa firmy do obrony uwzględniono informacje przedłożone na etapie ponownej oceny.

Firma Neo-Balkanika przedłożyła wyniki badania biorównoważności (PK-05-035), które zostały już uprzednio przedłożone w trakcie procedury arbitrażowej w celu uzasadnienia wniosku o dopuszczenie do obrotu nebiwololu w tabletkach 5 mg o takim samym składzie jakościowym i ilościowym oraz pochodzących od tego samego producenta. CHMP dokonał już oceny tego badania i stwierdził, że można je uznać za dopuszczalny dowód biorównoważności, a stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do odpowiednich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu można uznać za korzystny.

Podsumowując, potwierdza się biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE, a tym samym uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania nebiwololu firmy Neo Balkanika jest korzystny.

- **Wniosek o ponowne zbadanie dla nebiwololu firmy Genericon Pharma Austria**

W trakcie ponownej oceny podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki badania biorównoważności dla nebiwololu. Podmiot odpowiedzialny nie skorzystał ze swojego prawa do przedłożenia wyżej wymienionych danych naukowych w celu ich oceny przed wydaniem pierwszej opinii.

Jak stwierdzono w art. 62, ust. 1, akapit 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i art. 32, ust. 4, akapit 3 dyrektywy 2001/83/WE, „*procedura ponownej oceny może odnosić się wyłącznie do punktów opinii początkowo zidentyfikowanych przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny i może być oparta wyłącznie na danych naukowych dostępnych w chwili, w której Komitet przyjął wstępną opinię*”. W związku z tym nie można uwzględnić tych danych naukowych podczas procedury ponownej oceny.

- **Ogólny wniosek z procedury ponownej oceny**

W oparciu o całość dostępnych danych, w tym informacje przedłożone podczas pierwszej procedury oceny oraz szczegółowe podstawy do ponownej oceny przedłożone przed podmioty odpowiedzialne, CHMP:

- stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania nebiwololu firmy Neo Balkanika jest korzystny, w związku z czym nebiwolol firmy Neo Balkanika został wpisany na listę produktów leczniczych, w przypadku których zaleca się utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- potwierdził swoje wcześniejsze zalecenie w kwestii zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, w przypadku których nie ustalono biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE.

#### **Podstawy wydania opinii przez CHMP**

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych objętych procedurą dotyczącą firmy GVK Bio;
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne dane i informacje przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, jak również informacje przedłożone przez firmę GVK Bio;
- Komitet rozpatrzył podstawy do ponownej oceny przedłożone przed podmioty odpowiedzialne na piśmie;
- Komitet uznał zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, że dane stanowiące podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka nie jest korzystny w przypadku wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w których nie przedłożono wyników badań biorównoważności ani uzasadnienia lub które zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE (aneks IB);
- Komitet uznał, że w przypadku wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych z aneksu IA zawierających bendroflumetiazyd, bosentan, feksofenadynę, lanzoprazol, lewetyracetam, lewocetyryzynę, metoklopramid, nebiwolol i wenlafaksynę stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny w zatwierdzonych wskazaniach,

w związku z tym, zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zaleca:

- a. zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których nie przedłożono wyników badań biorównoważności ani uzasadnienia lub dane te zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE (aneks IB), jako że dane stanowiące podstawę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych nie jest korzystny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

Warunek zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w aneksie III, stosownie do przypadku.

W związku z tym CHMP w drodze konsensusu zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w aneksie IB.

Niektóre z tych produktów leczniczych mogą być uznane za krytyczne przez poszczególne państwa członkowskie w oparciu o ocenę potencjalnego zapotrzebowania na leczenie z przyczyn medycznych, biorąc pod uwagę dostępność odpowiednich alternatywnych produktów medycznych w danym państwie członkowskim i, jeżeli dotyczy, charakteru danej choroby. Jeżeli w oparciu o te kryteria właściwe organy narodowe państw członkowskich uznają, że produkt medyczny ma znaczenie krytyczne, zawieszenie stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może zostać odroczone na okres, który został uznany za krytyczny dla danego produktu leczniczego. Okres odroczenia nie może być dłuższy niż dwadzieścia cztery miesiące od daty decyzji Komisji. Jeżeli w tym okresie państwo członkowskie uzna, że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszane.

W przypadku produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego w UE w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji;

- b. utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których ustalono biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE (aneks IA), ponieważ stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu jest korzystny.