

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie odporúčania zachovať povolenia na uvedenie na trh a odporúčania pozastaviť povolenia na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Agentúra pre lieky vo Francúzsku (ANSM) uskutočnila v dňoch 19. až 23. mája 2014 kontrolu (referenčné číslo kontroly GCP-141001-FR) v spoločnosti GVK Biosciences Private Limited, v komerčnom komplexe Swarna Jayanthi, Ameerpet, Hyderabad 500 038, v Indii. Spoločnosť GVK Biosciences Private Limited/Clinogent sa v tejto správe bude ďalej uvádzať ako „GVK Bio“.

V správe o kontrole francúzskou agentúrou z 2. júla 2014, na ktorú spoločnosť GVK Bio reagovala 18. júla 2014, a v záverečnej správe o kontrole, ktorá bola vydaná 21. júla 2014, sú uvedené tieto zistenia: v každom z 9 skúšaní, ktoré preverila agentúra ANSM, sa zistila manipulácia s údajmi elektrokardiogramov (EKG). Takáto manipulácia s údajmi vyvoláva pochybnosti o autenticite všetkých ďalších klinických záznamov z týchto deviatich klinických skúšaní. Agentúra ANSM preto usúdila, že tieto záznamy nezodpovedajú zásadám správnej klinickej praxe (GCP) a považujú sa za nespoľahlivé na podporu žiadostí o povolenie na uvedenie na trh. Manipulácia s údajmi sa vykonávala prinajmenšom od júla 2008 do roku 2013. Systematickosť manipulácie s údajmi EKG, dlhá doba, počas ktorej sa manipulácia vykonávala a počet členov personálu, ktorý sa na tom podieľal, zdôrazňujú zásadné nedostatky v systéme kvality na klinike spoločnosti GVK Bio v Hyderabad. Preukázalo sa tiež nedostatočné školenie v oblasti GCP, nedostatočná informovanosť a porozumenie členov personálu spoločnosti GVK Bio, nedostatočné chápanie významu integrity údajov a možných následkov takéhoto konania, ako aj nedostatočný dohľad nad činnosťami súvisiacimi s klinickými skúšaniami zo strany skúšajúcich.

Závažnosť zistených nedostatkov a neplnenie zásad GCP na klinike spoločnosti GVK Bio v Hyderabad vyvolávajú otázky ohľadom spoľahlivosti štúdií uskutočnených v rokoch 2008 až 2014 na kontrolovanom mieste, ako aj v klinickej časti všetkých ďalších skúšaní biologickej rovnocennosti, ktoré sa uskutočnili pred rokom 2008.

Európska komisia 4. augusta 2014 iniciovala postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Výbor CHMP bol požiadaný, aby posúdil možný vplyv týchto zistení na pomer prínosu a rizika liekov povolených na základe štúdií s klinickými činnosťami vykonávanými na mieste kontroly. Príslušné lieky sú uvedené v prílohe I.

Diskusia

Konanie sa začalo 25. septembra 2014. Na plenárnom zasadnutí výboru CHMP, ktoré sa konalo v septembri 2014, výbor CHMP prijal zoznam otázok pre CRO na objasnenie, či sa tieto zistenia majú obmedziť na obdobie rokov 2008-2014, na konkrétne klinické skúšania a/alebo na konkrétne klinické činnosti na mieste v Hyderabad.

Na zasadnutí v novembri 2014, po predložení odpovedí spoločnosti GVK Biosciences a tiež po predložení informácií týkajúcich sa tejto záležitosti pred výborom CHMP 22. októbra 2014, výbor CHMP stanovil, že spoločnosť GVK Biosciences Pvt. Ltd. nepredložila dôkazy, že problém bol obmedzený na konkrétne časové obdobie, na konkrétne klinické skúšania alebo na konkrétnych jedincov a klinické činnosti. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že všetky štúdie biologickej rovnocennosti a klinické činnosti vykonávané na mieste spoločnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hyderabad, v Indii, odkedy spoločnosť GVK Biosciences Pvt. Ltd. začala tieto činnosti v roku 2004, sa považujú za nespoľahlivé na podporu pomeru prínosu a rizika liekov, ktorých sa to týka. Výbor CHMP sa preto rozhodol rozšíriť rozsah tohto preskúmania tak, aby zahŕňal tiež štúdie, ktoré sa vykonávali v rokoch 2004 až 2008. Prijal sa zoznam otázok pre držiteľov povolenia na uvedenie na trh a držiteľia povolenia na uvedenie na trh boli

požiadaní, aby v prípade potreby predložili údaje na preukázanie biologickej rovnocennosti svojich liekov s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Po predložení odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh, pričom každej odpovedi držiteľov povolenia na uvedenie na trh bola venovaná náležitá pozornosť, predložené argumenty a údaje boli klasifikované do troch kategórií.

- 1. kategória: Nebola predložená nová žiadosť o výnimku ani nové údaje na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (okrem štúdií biologickej rovnocennosti uskutočnených na mieste spoločnosti GVK Biosciences Hyderabad)
- 2. kategória: Bola predložená nová žiadosť o výnimku
- 3. kategória: Bola predložená nová štúdia biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ

Diskusie na vyššie uvedenú tému sa uskutočnili na plenárnom zasadnutí výboru CHMP, ktoré sa konalo v decembri 2014, na ktorom výbor CHMP schválil vyššie uvedenú klasifikáciu.

Posúdenie všetkých liekov preskúmaných v rámci tohto konania

Keď nie je stanovená biologická rovnocennosť, bezpečnosť a účinnosť nemôžu byť extrapolované z referenčného lieku povoleného v EÚ na generický výrobok, keďže biologická dostupnosť účinnej látky u týchto dvoch liekov môže byť odlišná. Ak bola biologická dostupnosť lieku vyššia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, mohlo to viesť k vyššej expozícii ako je plánovaná expozícia pacientov účinnej látke, výsledkom čoho mohlo byť potenciálne zvýšenie výskytu alebo závažnosti nežiaducich účinkov. Ak bola biologická dostupnosť lieku nižšia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, mohlo to viesť k nižšej expozícii ako je plánovaná expozícia pacientov účinnej látke, výsledkom čoho mohlo byť potenciálne zníženie účinnosti, oneskorená alebo dokonca žiadna terapeutická účinnosť.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti, keď biologická rovnocennosť nie je stanovená, pomer prínosu a rizika pre liek nie je pozitívny, keďže sa nemôže vylúčiť, že by to mohlo viesť k problémom s bezpečnosťou/toleranciou alebo účinnosťou.

Niektorí držitelia povolenia na uvedenie na trh okrem predložených štúdií zdôraznili, že v zariadení spoločnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hyderabad, v Indii, sa uskutočnilo niekoľko auditov a kontrol s pozitívnym výsledkom a argumentovali, že štúdie biologickej rovnocennosti uskutočnené na tomto mieste sú preto spoľahlivé a dostatočné na podporu povolenia na uvedenie na trh. Avšak vzhľadom na povahu, závažnosť a rozsah zistení v súvislosti s GCP, ktoré agentúra ANSM identifikovala pri kontrole v máji 2014, tieto argumenty nedokazujú, že uvedené štúdie sú spoľahlivé. Všetky uvedené audity a kontroly vrátane tých, ktoré sa uskutočnili na mieste od zistení v súvislosti s GCP v rámci kontroly agentúrou ANSM, neposkytujú dostatočné ubezpečenie, pretože nemuseli odhaliť závažné porušenie zásad GCP, aj keď by boli prítomné. Výbor CHMP teda nemôže bez odôvodnených pochybností vylúčiť, že závažné porušenia zásad GCP na mieste ovplyvnili uvedené štúdie. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že tieto štúdie nemôžu byť spoľahlivé na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh nepovažovali výsledky a kontroly integrity údajov za prijateľné na stanovenie biologickej rovnocennosti na základe štúdií uskutočnených na mieste spoločnosti GVK Bio-Hyderabad, a teda za prijateľné ako základ pre povolenie na uvedenie na trh.

Niektorí držitelia povolenia na uvedenie na trh tiež argumentovali, že údaje v rámci dohľadu nad liekmi získané o ich liekoch nenaznačujú žiadne problémy, ktoré by sa mohli pripísať neprítomnosti biologickej rovnocennosti, ako je znížená účinnosť alebo zhoršená bezpečnosť a znášateľnosť. Výbor CHMP však

dospel k názoru, že aj keď neboli identifikované žiadne signály v rámci dohľadu nad liekmi, neposkytuje to dostatočné zabezpečenie, pretože nebolo stanovené, že činnosti v rámci dohľadu nad liekmi môžu byť určené na detekciu takéhoto signálu.

Niektorí držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili výsledky z údajov o biologickej rovnocennosti pri použití referenčných liekov, ktoré neboli v EÚ povolené. Podľa článku 10 smernice 2001/83/ES musí byť stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ a vyššie uvedené štúdie preto nespĺňajú kritériá článku 10.

Niektorí držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili údaje o biologickej rovnocennosti zo štúdie súvisiacej s nevyriešenými závažnými zisteniami ohľadom GCP. Výbor CHMP dospel k záveru, že vzhľadom na závažné zistenia v súvislosti s GCP tieto štúdie nemôžu byť spoľahlivé na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Lieky 1. kategórie

Táto kategória zahŕňa lieky, pre ktoré držitelia povolenia na uvedenie na trh nepredložili žiadosť o výnimku alebo štúdiu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ uskutočnenú inde ako v zariadení spoločnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hydabade, v Indii, alebo držitelia povolenia na uvedenie na trh nereagovali. Mnoho držiteľov povolenia na uvedenie na trh však predložilo rôzne vyhlásenia, opísané v predchádzajúcom odseku, ktoré sa týkajú pomeru prínosu a rizika liekov. Tieto vyhlásenia boli pozorne posúdené.

Kedže sa nepreukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, výbor CHMP dospel k záveru, že účinnosť a bezpečnosť príslušného lieku 1. kategórie nemôže byť stanovená a pomer prínosu a rizika sa preto nemôže považovať za pozitívny.

Lieky 2. kategórie

Táto kategória zahŕňa lieky, pre ktoré držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili žiadosť o výnimku (t. j. nároky na splnenie kritérií pre výnimku na základe biofarmaceutického klasifikačného systému (BCS) opísaného v prílohe III k Usmerneniu k výskumu biologickej rovnocennosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98) na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Pokiaľ ide o lieky z prílohy IA obsahujúce levetiracetam, levocetirizín a metoklopramid, výbor CHMP usudzuje, že žiadosť o výnimku je prijateľná. Biologická rovnocennosť je teda stanovená a pomer prínosu a rizika pre tieto lieky je preto naďalej pozitívny. Výbor CHMP preto odporúča zachovať príslušné povolenia na uvedenie na trh.

Pokiaľ ide o ostatné lieky z 2. kategórie (t. j. lieky z prílohy IB obsahujúce donepezil), boli vznesené nasledujúce otázky, ktoré bránia stanoveniu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ:

- Absorpcia orodispergovateľnej formy v ústnej dutine sa nemôže vylúčiť.
- Rozdiely v zložení – testovaný liek obsahuje kritické pomocné látky, ktoré môžu ovplyvniť farmakokinetický profil lieku (absorpciu).

Kedže sa nepreukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, účinnosť a bezpečnosť týchto liekov nemôže byť stanovená a pomer prínosu a rizika sa preto nemôže považovať za pozitívny. Výbor CHMP preto odporúča pozastaviť príslušné povolenia na uvedenie na trh.

Lieky 3. kategórie

Táto kategória zahŕňa lieky, pre ktoré držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili údaje z iných štúdií biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ ako sú štúdie uskutočnené na mieste spoločnosti GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hyderbade, v Indii.

V prípade nasledujúcich liekov z 3. kategórie (liekov z prílohy IA obsahujúcich bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadín, lansoprazol, nebivolol a venlafaxín) výbor CHMP dospel k názoru, že výsledky predložených skúšaní stanovujú biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ. Pomer prínosu a rizika pre tieto lieky je preto naďalej pozitívny. Výbor CHMP preto odporúča zachovať príslušné povolenia na uvedenie na trh.

Pokiaľ ide o ostatné lieky z 3. kategórie (lieky z prílohy IB obsahujúce klindamycín, esomeprazol, fenoxyetylpenicilín, trimetazidín), problémy, ktoré bránia stanoveniu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ, sú tieto:

- Identita testovaného lieku v štúdií s povoleným liekom (uvedeným na trh) nie je jasná.
- Úplná správa zo štúdie biologickej rovnocennosti nebola predložená, bol predložený len súhrn štúdie.
- Referenčný liek nie je v EÚ povolený.
- Nie je k dispozícii štúdia rovnovážneho stavu skúmajúca liek s modifikovaným uvoľňovaním.
- Nie je k dispozícii štúdia skúmajúca podanie jednej dávky pre liek s modifikovaným uvoľňovaním.
- Bol predložený len súhrn pilotnej štúdie.
- Testovaný liek bol v čase štúdie expirovaný.
- Nie je k dispozícii úplná bioanalytická správa.
- Výnimka pre nižšiu silu nie je prijateľná, keďže nebolo predložené komparatívne rozpúšťanie podľa usmernenia k biologickej rovnocennosti.

V súvislosti s hodnotením výbor CHMP tiež poznamenal, že lieky obsahujúce pravastatín majú byť z tohto postupu vyňaté, keďže nie sú zahrnuté do tohto postupu.

Pomer prínosu a rizika

Vzhľadom na správu o kontrole agentúrou ANSM, dostupné údaje a všetky argumenty predložené v odpovediach držiteľov povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP dospel na svojej plenárnej schôdzi v januári 2015 k záveru, že vzhľadom na to, že nebola preukázaná biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, účinnosť, bezpečnosť a znášateľnosť príslušného lieku nemôžu byť stanovené.

Keď biologická rovnocennosť nie je stanovená, účinnosť, bezpečnosť a znášateľnosť nemôžu byť extrapolované z referenčného lieku na generický výrobok, keďže biologická dostupnosť účinnej látky u týchto dvoch liekov môže byť odlišná. Ak bola biologická dostupnosť lieku vyššia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, mohlo to viesť k vyššej expozícii ako je plánovaná expozícia pacientov účinnej látke, výsledkom čoho mohlo byť potenciálne zvýšenie výskytu alebo závažnosti nežiaducich účinkov. Ak bola biologická dostupnosť lieku nižšia ako biologická dostupnosť referenčného lieku, mohlo to viesť k nižšej expozícii ako je plánovaná expozícia pacientov účinnej látke, výsledkom čoho mohlo byť potenciálne zníženie účinnosti, oneskorená alebo dokonca žiadna terapeutická účinnosť.

Vzhľadom na tieto nejasnosti a následné výhrady týkajúce sa potenciálnej účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti, pomer prínosu a rizika pre príslušné lieky nie je pozitívny.

Výbor CHMP preto prijal nasledujúce závery na základe posúdenia odpovedí držiteľov povolenia na uvedenie na trh, pričom venoval náležitú pozornosť všetkým argumentom, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh:

- V súvislosti s liekmi (z prílohy IA), pre ktoré boli predložené a posúdené iné štúdie biologickej rovnocennosti ako je štúdia (štúdie) uskutočnená na mieste spoločnosti GVK Biosciences v Hyderabad, alebo nároky, že lieky spĺňajú kritériá pre výnimku na základe biofarmaceutického klasifikačného systému (BCS) opísané v prílohe III k Usmerneniu k výskumu biologickej rovnocennosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98), pričom výbor CHMP ich považoval za pozitívne (t. j. lieky obsahujúce bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadín, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizín, metoklopramid, nebivolol a venlafaxín), výbor CHMP dospel k názoru, že biologická rovnocennosť bola stanovená.

Pomer prínosu a rizika pre lieky z prílohy IA je naďalej pozitívny a výbor CHMP preto odporúča zachovať príslušné povolenia na uvedenie na trh.

- Pokiaľ ide o lieky (z prílohy IB), pre ktoré neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika príslušných liekov, výbor CHMP dospel k názoru, že biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ nebola stanovená, a preto dospel k záveru, že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika príslušných liekov nie je pozitívny podľa článku 116 smernice 2001/83/ES.

Výbor preto odporúča pozastaviť tieto povolenia na uvedenie na trh (príloha IB), ak príslušné vnútroštátne orgány nepovažujú liek za kritický. Pokiaľ ide o povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre liek, ktorý sa považuje za dôležitý, pozastavenie sa môže v príslušnom členskom štáte (členských štátoch) odložiť na dobu, ktorá neprekročí dvadsaťštyri mesiacov od rozhodnutia Komisie. Ak by členský štát (členské štáty) počas tejto doby už nepovažoval liek za dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia na uvedenie na trh bude platné.

Pre tieto lieky, ktoré členské štáty považujú za dôležité, držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložia uskutočnenú štúdiu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ do 12 mesiacov od rozhodnutia Komisie.

Liek uvedený v prílohe IB môže členský štát (členské štáty) považovať za dôležitý na základe vyhodnotenia potenciálnej nenaplnenej zdravotnej potreby lieku, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (členských štátoch) a v prípade potreby tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené.

Pokiaľ ide o povolenia na uvedenie na trh, v prípade ktorých sa odporúča pozastavenie, výbor CHMP dospel k záveru, že pozastavenie by mohlo byť zrušené, keď bola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ na základe uskutočnenej štúdie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP na jeho schôdzi v januári 2015 boli prijaté žiadosti o opätovné preskúmanie od nasledujúcich držiteľov povolenia na uvedenie na trh:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgicko, Pensa Pharma a Labesfal Genéricos (pre alendronát),
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG a Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (pre irbesartan hydrochlorotiazid a irbesartan),
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd a betapharm Arzneimittel GmbH (pre dipyridamol a levetiracetam),
4. Neo Balkanika (pre neбиволол),
5. Genericon Pharma Austria (pre neбиволол).

Držítelia povolenia na uvedenie na trh predložili na podporu svojej žiadosti o opätovné preskúmanie odôvodnenie, aby preukázali, že pomer prínosu a rizika pre ich lieky podliehajúce pozastaveniu povolenia na uvedenie na trh je pozitívny. Výbor CHMP vzal do úvahy predložené odôvodnenie a posúdil ho.

Záver výboru CHMP týkajúce sa jednotlivých bodov uvedených v odôvodnení držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa nachádzajú ďalej.

- **Žiadosť o opätovné preskúmanie pre alendronát:**

Význam liečby alendronátom pre pacientov: Držítelia povolenia na uvedenie na trh argumentovali významom alendronátovej terapie pre pacientov a nepretržitou dostupnosťou lieku na ochranu verejného zdravia.

Uznáva sa, že alendronát má dôležité miesto v liečbe osteoporózy po menopauze. Predpisovanie liekov s podozrivým povolením na uvedenie na trh však môže byť hlásené v prípade iného generického alebo novátorského lieku. Okrem toho, existuje odkaz na stanovisko výboru CHMP, v ktorom sa uvádza, že jednotlivé členské štáty môžu považovať lieky za dôležité na základe vyhodnotenia potenciálnej nesplnenej zdravotnej potreby lieku, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (členských štátoch) a v prípade potreby tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené. Keď na základe týchto kritérií príslušné vnútroštátne orgány členských štátov usúdia, že liek je dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (povolení) na uvedenie na trh môže byť odložené na dobu, pre ktorú sa liek považuje za dôležitý (táto doba nemôže prekročiť dvadsaťštyri mesiacov od rozhodnutia Komisie).

Výbor CHMP dospel k názoru, že tento argument nenahrádza potrebu stanoviť biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, aby sa mohol vyvodiť záver o pozitívnom pomere prínosu a rizika pre príslušné lieky.

V spoločnosti GVK Bio sa neuskutočnili všetky fázy štúdie: Pokiaľ ide o pôvodné predloženie, držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnil štúdiu biologickej rovnocennosti, ktorá porovnávala testovaný liek držiteľa Alendronate Sodium 70 mg tablety s európskym novým liekom Fosamax 70 mg tablety u zdravých, dospelých mužov v podmienkach užívania lieku nalačno. Klinická fáza sa uskutočnila v spoločnosti GVK Bio; bioanalytickú, farmakokinetickú a štatistickú fázu štúdie uskutočnila iná zmluvná výskumná organizácia (CRO).

Na klinickom mieste, na ktorom sa štúdia uskutočnila, boli identifikované závažné zistenia a vzhľadom na závažnosť zistených nedostatkov výbor CHMP považoval údaje získané na klinickom mieste za nespoľahlivé. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že analýza vzoriek plazmy v inej CRO nič nemení na skutočnosti, že vygenerované údaje nie sú spoľahlivé.

Výbor CHMP dospel k názoru, že vyššie uvedený argument, ktorý predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, nenahrádza potrebu stanoviť biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, aby sa mohol vyvodiť záver o pozitívnom pomere prínosu a rizika pre príslušné lieky, a preto má byť zamietnutý.

Predloženie nových vedeckých údajov: Držitelia povolenia na uvedenie na trh informovali výbor CHMP, že začali s činnosťami súvisiacimi s novou štúdiou biologickej rovnocennosti. Táto informácia bola vzatá na vedomie, ale keďže neboli predložené žiadne údaje o tejto štúdii biologickej rovnocennosti v rámci postupu podľa článku 31, v preskúmaní sa neposudzovala.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto musí stanoviť biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, aby mohol byť vyvodený záver o pozitívnom pomere prínosu a rizika lieku.

Skúsenosti po uvedení na trh: Držiteľ povolenia na uvedenie na trh argumentuje dlhodobými, takmer sedemročnými skúsenosťami po uvedení na trh pre lieky obsahujúce kyselinu alendronovú.

Výbor CHMP vzal na vedomie, že údaje v rámci dohľadu nad liekmi hlásené príslušným orgánom nenaznačujú žiadny problém, ktorý by sa mohol pripísať neprítomnosti biologickej rovnocennosti, ako je znížená účinnosť alebo zhoršená bezpečnosť a tolerancia. Výbor CHMP však usudzuje, že pomocou činností v rámci dohľadu nad liekmi sa pravdepodobne nemohol zistiť signál, pokiaľ ide o účinnosť alebo bezpečnosť a znášateľnosť, a neprítomnosť signálu zisteného v rámci dohľadu nad liekmi neponúka dostatočné ubezpečenie na vyvodenie záveru o pozitívnom pomere prínosu a rizika, keďže nebola preukázaná biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Berie sa tiež na vedomie, že je potrebné preukázať biologickú rovnocennosť pre generický výrobok v súlade s kritériami uvedenými v článku 10 smernice 2001/83/ES a usmernením k výskumu biologickej rovnocennosti.

Neprítomnosť dôkazu o biologickej rovnocennosti preto nemôže byť nahradená údajmi zo skúseností po uvedení na trh.

- **Žiadosť o opätovné preskúmanie pre irbesartan a irbesartan hydrochlorotiazid:**

Stanovená biologická rovnocennosť verzus RMP mimo EÚ pre irbesartan: Pre dokumentáciu k povoleniu na uvedenie na trh v EÚ pre Irbesartan 75, 150 a 300 mg tablety sa uskutočnila nasledujúca štúdia biologickej rovnocennosti: štúdia biologickej rovnocennosti pre Irbesartan filmom obalené tablety s použitím sily 300 mg v porovnaní s referenčným liekom APROVEL 300 mg filmom obalené tablety, povoleným v EÚ. Na predloženie dokumentácie pre generický výrobok povolený v Austrálii sa následne uskutočnila štúdia biologickej rovnocennosti s použitím lieku Irbesartan 300 mg filmom obalené tablety v porovnaní s referenčným liekom AVAPRO 300 mg filmom obalené tablety, ktorý je povolený a dostupný na trhu v Austrálii.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhlasuje, že údaje získané v austrálskej štúdii sú aplikovateľné aj na EÚ. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho vyhlasuje, že v článku 10 smernice 2001/83/ES je „priestor na interpretáciu“, a nie je konkrétne uvedené, že sa musí použiť referenčný liek povolený v EÚ. Podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa to uvádza len v usmernení k výskumu biologickej rovnocennosti. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež uvádza, že opakovanie štúdie biologickej rovnocennosti by viedlo k potvrdeniu toho, čo držiteľ povolenia na uvedenie na trh už vie, t. j. že testovaný liek Irbesartan je biologicky rovnocenný s referenčným liekom povoleným v EÚ. Dobrovoľníci by v takomto prípade boli zbytočne vystavení lieku bez zjavnej potreby, čo z etického hľadiska nie je prijateľné.

Pre generické výrobky povolené podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES je potrebné stanoviť biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ. Tento referenčný liek musí byť v EÚ

povolený na základe postupov EÚ opísaných v článku 6 a musí byť v súlade s požiadavkami EÚ definovanými v článku 8 uvedenej smernice.

Výbor CHMP nezaujato voči uvedenej požiadavke preskúmal argumentáciu držiteľov povolenia na uvedenie na trh a z vedeckého hľadiska usúdil, že z predložených údajov nevyplýva, že referenčné lieky povolené v EÚ aj v Austrálii sú identické (napr. nie sú známe výrobné miesta, nie sú známe kvantitatívne zloženia).

Predložená štúdia nestanovuje biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, nie sú vhodné na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku.

Stanovená biologická rovnocennosť verzus RMP mimo EÚ pre irbesartan hydrochlorotiazid: Pre dokumentáciu k povoleniu na uvedenie na trh v EÚ pre lieky s účinnou látkou irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg sa uskutočnila nasledujúca štúdia biologickej rovnocennosti: štúdia biologickej rovnocennosti pre liek Irbesartan + Hydrochlorothiazide filmom obalené tablety s použitím sily 300/25 mg v porovnaní s referenčným liekom COAPROVEL 300/25 mg filmom obalené tablety, povoleným v EÚ. Na predloženie dokumentácie ku generickému výrobku povolenému v Austrálii sa následne uskutočnila štúdia biologickej rovnocennosti s použitím lieku Irbesartan Hydrochlorothiazide filmom obalené tablety 300 mg/25 mg od spoločnosti Alembic v porovnaní s referenčným liekom AVAPRO HCT 300 mg filmom obalené tablety, ktorý je povolený a dostupný na trhu v Austrálii.

Na základe rovnakej argumentácie, ako je opísaná pre liek Irbesartan, držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhlasuje, že údaje získané v austrálskej štúdii sú aplikovateľné aj na EÚ. Výbor CHMP vzal na vedomie argumentáciu držiteľov povolenia na uvedenie na trh, potvrdzuje svoje stanovisko a dospel k záveru, že údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, nie sú vhodné na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku.

- **Žiadosť o opätovné preskúmanie pre levetiracetam a dipyridamol:**

Nové vedecké údaje: Držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili žiadosť o upustenie od štúdie biologickej rovnocennosti pre levetiracetam a novej štúdie biologickej rovnocennosti pre dipyridamol. Držitelia povolenia na uvedenie na trh nepredložili vyššie uvedené vedecké údaje pred prijatím pôvodného stanoviska.

Ako sa uvádza v článku 62 ods. 1 paragrafe 4 nariadenia (ES) č. 726/2004 a v článku 32 ods. 4 paragrafe 3 smernice 2001/83/ES: „V postupe opätovného preskúmania sa môžu prejednávať len body stanoviska, ktoré pôvodne identifikoval žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh a môžu byť založené len na vedeckých údajoch, ktoré boli dostupné, keď výbor prijal pôvodné stanovisko.“ Tieto vedecké údaje sa preto nemôžu posudzovať počas postupu opätovného preskúmania.

Pozitívna kontrola a história auditov na mieste spoločnosti GVK Bio Hyderabad: Držitelia povolenia na uvedenie na trh argumentujú, že vzhľadom na to, že pri audite GCP, ktorý vykonala MHRA štúdie uskutočnenej na mieste, nebolo identifikované žiadne kritické alebo závažné porušenie zásad GCP, závery výboru CHMP, že štúdie uskutočnené v zariadení spoločnosti GVK Bio nie sú spoľahlivé na preukázanie biologickej rovnocennosti, nemôžu byť odôvodnené. Držitelia povolenia na uvedenie na trh tiež uvádzajú, že berú na vedomie stanovisko k auditom GCP, ktoré uskutočnili klienti spoločnosti GVK Bio (t. j. ktoré naznačujú, že tieto audity boli neštandardné, keďže neidentifikovali žiadne závažné porušenie zásad GCP v zariadení spoločnosti GVK Bio). Držitelia povolenia na uvedenie na trh argumentujú, že takéto zovšeobecnenie môže byť odôvodnené len v prípade, ak sú predložené dôkazy, že jednotlivé audity sa neuskutočnili podľa príslušnej normy a neboli predložené žiadne takéto dôkazy.

Výbor CHMP uznáva, že niektoré audity uskutočnené klientmi spoločnosti GVK a kontroly uskutočnené príslušnými orgánmi boli vykonané v spoločnosti GVK Bio-Hyderabad v priebehu dlhého obdobia, pričom neboli identifikované kritické zistenia. Výbor CHMP však dospel k názoru, že zistenia agentúry ANSM v roku 2014 boli závažné, pokiaľ ide o vplyv na integritu štúdií.

Výsledky a kontroly integrity údajov, ktoré uskutočnili držitelia povolenia na uvedenie na trh, sa nepovažovali za dostatočné na to, aby prekonal zistenia kontroly agentúrou ANSM na mieste spoločnosti GVK Bio-Hyderabad.

Okrem toho, kontroly, ktoré vykonávajú regulačné orgány, sledujú proces odberu vzoriek, v ktorom sa podrobne skúmajú konkrétne časti určitej činnosti, aby sa stanovilo, či zodpovedajú všetkým príslušným usmerneniam a nariadeniam. To znamená, že úspešný výsledok konkrétnej kontroly sa nemôže považovať za záruku, že všetky procesy prebiehajú náležite a v súlade so zásadami GCP. Nemôžu sa ignorovať ani zistenia predchádzajúcej kontroly.

Výbor CHMP napokon stanovil, že spoločnosť GVK Bio nepredložila dôkazy, že problém bol obmedzený na určité časové obdobie, konkrétne klinické skúšania alebo konkrétnych jedincov a klinické činnosti. Výbor CHMP preto dospel k záveru, že všetky štúdie biologickej rovnocennosti a klinické činnosti vykonávané na mieste spoločnosti GVK Bio v Hyderabad, v Indii, odkedy spoločnosť GVK Bio začala tieto činnosti v roku 2004, sa považujú za nespoľahlivé na podporu pomeru prínosu a rizika liekov, ktorých sa to týka.

Výbor CHMP preto potvrdzuje, že sa nemôže bez odôvodnených pochybností vylúčiť, že kritické porušenie zásad GCP na mieste neovplyvnilo integritu vedeckých údajov iných štúdií biologickej rovnocennosti uskutočnených na mieste a že tieto štúdie preto nie sú spoľahlivé. Výbor CHMP dospel k názoru, že tieto štúdie sa nemôžu použiť na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ, a preto sa nemôžu použiť ani na podporu povolenia na uvedenie na trh pre generický výrobok.

- **Žiadosť o opätovné preskúmanie pre liek Nebivolol Neo-Balkanika:**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhlásil, že nedostal oficiálne oznámenie o zahrnutí lieku do konania o postúpenej veci podľa článku 31. Informácie predložené v štádiu opätovného preskúmania sa preto vzali na vedomie, aby sa zabezpečilo právo na obranu spoločnosti.

Spoločnosť Neo-Balkanika predložila štúdiu biologickej rovnocennosti (PK-05-035), ktorá už bola predložená počas konania o postúpenej veci na podporu povolení na uvedenie na trh pre liek Nebivolol 5 mg tablety s rovnakým kvalitatívnym a kvantitatívnym zložením a rovnakými výrobcami. Výbor CHMP už posúdil túto štúdiu a dospel k záveru, že môže byť považovaná za prijateľný dôkaz biologickej rovnocennosti a pomer prínosu a rizika pre príslušné povolenia na uvedenie na trh sa môže považovať za pozitívny.

Teda biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ je potvrdená, a preto sa môže vyvodiť záver, že pomer prínosu a rizika pre liek Nebivolol/Neo Balkanika je pozitívny.

- **Žiadosť o opätovné preskúmanie pre liek Nebivolol Genericon Pharma Austria**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil v priebehu opätovného preskúmania štúdiu biologickej rovnocennosti pre liek Nebivolol. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nevyužil právo predložiť vyššie uvedené vedecké údaje na posúdenie pred prijatím pôvodného stanoviska.

Ako sa uvádza v článku 62 ods. 1 paragrafe 4 nariadenia (ES) č. 726/2004 a v článku 32 ods. 4 paragrafe 3 smernice 2001/83/ES: „V postupe opätovného preskúmania sa môžu prejednávať len tie body stanoviska, ktoré pôvodne určil žiadateľ/držiteľ povolenia na uvedenie na trh a môžu byť založené

len na vedeckých údajoch, ktoré boli dostupné, keď výbor prijal pôvodné stanovisko." Tieto vedecké údaje sa preto nemôžu posudzovať počas postupu opätovného preskúmania.

- **Celkový záver z opätovného preskúmania**

Na základe celkových dostupných údajov vrátane informácií predložených počas pôvodného postupu posudzovania a na základe podrobného odôvodnenia žiadosti o opätovné preskúmanie, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP:

- dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek Nebivolol/Neo Balkanika je pozitívny a liek Nebivolol/Neo Balkanika je preto uvedený v zozname liekov odporúčaných na zachovanie povolenia na uvedenie na trh,
- potvrdil svoje prechádzajúce odporúčanie pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých nebola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky, na ktoré sa vzťahuje postup súvisiaci so spoločnosťou GVK Bio,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje a informácie, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, ako aj informácie, ktoré predložila spoločnosť GVK Bio,
- výbor vzal na vedomie odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie, ktoré písomne predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh,
- výbor dospel v súlade s článkom 116 smernice 2001/83/ES k záveru, že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika nie je pozitívny pre povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB),
- v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh pre lieky z prílohy IA obsahujúce bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadín, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizín, metoklopramid, nebivolol a venlafaxín, výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika je pozitívny v schválených indikáciách.

Výbor CHMP preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES odporúča:

- a. pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB), keďže údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosu a rizika pre toto povolenie na uvedenie na trh nie je pozitívny podľa článku 116 smernice 2001/83/EC.

Podmienka na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh je pre dané prípady uvedená v prílohe III.

Výbor CHMP preto na základe konsenzu odporúča pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe IB.

Niektoré z týchto liekov môžu jednotlivé členské štáty považovať za dôležité na základe vyhodnotenia potenciálnej nesplnenej zdravotnej potreby lieku, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (členských štátoch) a v prípade potreby tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené.

Keď na základe týchto kritérií príslušné vnútroštátne orgány členských štátov usúdia, že liek je dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (povolení) na uvedenie na trh môže byť odložené na dobu, pre ktorú sa liek považuje za kritický. Táto doba odkladu nemá prekročiť dvadsaťštyri mesiacov od rozhodnutia Komisie. Ak by členský štát (členské štáty) počas tejto doby už nepovažoval liek za dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (povolení) na uvedenie na trh bude platné.

Pre tieto lieky, ktoré členský štát (členské štáty) považuje za dôležité, držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložia uskutočnenú štúdiu biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ do 12 mesiacov od rozhodnutia Komisie.

- b. Zachovať povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých bola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IA), keďže pomer prínosu a rizika pre toto povolenie na uvedenie na trh je pozitívny.