

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za priporočila za ohranitev ali začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Francoska agencija za zdravila (ANSM) je med 19. in 23. majem 2014 izvedla inšpekcijski pregled (referenca pregleda: GCP-141001-FR) na lokaciji družbe GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi commercial complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indija. Za namene tega poročila se za družbo GVK Biosciences Private Limited/Clinogent v nadaljevanju uporablja ime GVK Bio.

V poročilu francoske agencije o inšpekcijskem pregledu z dne 2. julija 2014, na katerega se je družba GVK Bio odzvala 18. julija 2014, in v končnem poročilu o inšpekcijskem pregledu, ki je bilo izdano 21. julija 2014, so bile navedene naslednje ugotovitve: v vseh devetih preskušanjih, ki jih je pregledala agencija ANSM, je bilo ugotovljeno prirejanje podatkov o elektrokardiogramih (EKG). Zaradi tega prirejanja podatkov se pojavlja dvom o pristnosti druge klinične dokumentacije iz teh devetih kliničnih preskušanj. Agencija ANSM je tako menila, da ta preskušanja niso skladna z dobro klinično prakso in se ne štejejo za zanesljiva v podporo vlogam za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Prirejanje podatkov je potekalo vsaj od julija 2008 do 2013. Sistematičnost prirejanj podatkov o elektrokardiogramih, dolgo obdobje, v katerem so prirejanja potekala, in število sodelujočih zaposlenih kažejo na kritične pomanjkljivosti sistema zagotavljanja kakovosti na kliniki družbe GVK Bio v Hyderabadu. Prav tako kažejo, da so usposabljanje zaposlenih v družbi GVK Bio na področju dobre klinične prakse, seznanjenost s to prakso in njeno razumevanje pomanjkljivi ter da se ti zaposleni ne zavedajo pomena neoporečnosti podatkov in morebitnih posledic svojih dejanj, kažejo pa tudi na pomanjkanje pregleda raziskovalcev nad dejavnostmi v okviru kliničnih preskušanj.

Zaradi resnosti ugotovljenih pomanjkljivosti na kliniki GVK Bio in pomanjkanja skladnosti z dobro klinično prakso se pojavljajo dvomi o zanesljivosti študij, opravljenih med letoma 2008 in 2014 na pregledani lokaciji, ter kliničnih delov drugih preskušanj biološke enakovrednosti, opravljenih pred letom 2008.

Evropska komisija je 4. avgusta 2014 sprožila napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je bil naprošen, da oceni morebitni učinek ugotovitev na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, odobrenih na podlagi študij, pri katerih so klinične dejavnosti potekale na pregledani lokaciji. Zadevna zdravila so navedena v Prilogi I.

Razprava

Postopek se je začel 25. septembra 2014. Na plenarnem zasedanju odbora CHMP septembra 2014 je Odbor sprejel seznam vprašanj za pogodbeno raziskovalno organizacijo, da bi pojasnili, ali bi morali ugotovitve omejiti na obdobje 2008–2014, na določena klinična preskušanja in/ali določene klinične dejavnosti na lokaciji v Hyderabadu.

Potem ko je družba GVK Biosciences predložila odgovore ter 22. oktobra 2014 pred odborom CHMP podala informacije o zadevi, je odbor je na svojem zasedanju novembra 2014 odločil, da družba GVK Biosciences Pvt. Ltd. ni predložila dokazov, ki bi kazali, da je težava omejena na določeno časovno obdobje, določena klinična preskušanja ali določene posameznike in klinične dejavnosti. Odbor CHMP je tako zaključil, da se vse študije biološke enakovrednosti, za katere so se klinične dejavnosti izvajale na lokaciji družbe GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hyderabadu štejejo za nezanesljive v smislu podpiranja razmerja med tveganji in koristmi zdravil, na katera se nanašajo, pri čemer to velja od leta 2004, ko je družba GVK Biosciences Pvt. Ltd. začela izvajati te dejavnosti. Zato je sklenil, da obseg pregleda razširi tudi na študije, opravljene med letoma 2004 in 2008. Sprejet je bil seznam vprašanj za imetnike

dovoljenj za promet z zdravili, s katerim so bili pozvani, da predložijo podatke, ki dokazujejo biološko enakovrednost njihovih zdravil v primerjavi z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, kot je ustrezno.

Potem ko so imetniki dovoljenj za promet z zdravili predložili odgovore in so se ustrezno upoštevali odgovori vsakega od imetnikov dovoljenj, so bile predložene utemeljitve in dokazi razvrščeni v tri kategorije.

- Kategorija 1: nov zahtevek za izvzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti („biowaiver“) ali podatki za ugotovitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (razen študij biološke enakovrednosti, opravljenih na lokaciji družbe GVK Biosciences v Hyderabadu), niso bili predloženi.
- Kategorija 2: predložen nov zahtevek za izvzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti.
- Kategorija 3: predložena nova študija biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Razprave o navedenem so potekale na plenarnem zasedanju odbora CHMP decembra 2014, na katerem je ta potrdil zgoraj navedeno razvrstitev.

Opombe za vsa zdravila, pregledana v okviru tega postopka

Kadar biološka enakovrednost ni ugotovljena, varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila, odobrenega v EU, ni mogoče ekstrapolirati na generično zdravilo, saj se lahko biološka uporabnost zdravilne učinkovine pri obeh zdravilih razlikuje. Kadar je biološka uporabnost zdravila večja od biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki zdravilni učinkovini izpostavljeni bolj kot načrtovano, kar bi lahko povzročilo večjo pogostnost ali resnost neželenih učinkov. Kadar je biološka uporabnost zdravila nižja od biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki zdravilni učinkovini izpostavljeni manj kot načrtovano, kar bi lahko povzročilo manjšo učinkovitost, zapazeno terapevtsko učinkovitost ali celo njeno odsotnost.

Ob upoštevanju navedenega razmerje med tveganji in koristmi zdravila v primeru, da biološka enakovrednost ni ugotovljena, ni pozitivno, saj pojava težav z varnostjo/prenašanjem in učinkovitostjo ni mogoče izključiti.

Poleg predloženih študij so nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom poudarili, da so bile na lokaciji družbe GVK Biosciences Pvt. Ltd. v indijskem mestu Hyderabad izvedene določene revizije in pregledi, katerih ugotovitve so bile pozitivne, zaradi česar naj bi po njihovem mnenju študije biološke enakovrednosti, opravljene na zadevni lokaciji, zadostovale kot podpora dovoljenjem za promet z zdravilom. Vendar ob upoštevanju značaja, resnosti in obsega ugotovitev v zvezi z dobro klinično prakso, opredeljenih v okviru inšpekcijskega pregleda agencije ANSM maja 2014, te utemeljitve ne dokazujejo, da se je na zadevne študije mogoče zanesti. Nobeden od omenjenih inšpekcijskih pregledov ali revizij, vključno s tistimi, ki so bili na lokaciji opravljeni po ugotovitvah inšpekcijskega pregleda agencije ANSM v zvezi z dobro klinično prakso, ne ponuja zadostnih zagotovil, saj morda ni zaznal resnih kršitev dobre klinične prakse, tudi če so bile te prisotne. Posledično odbor CHMP ne more nedvomno izključiti možnosti, da so na zadevne študije vplivale kritične kršitve dobre klinične prakse na lokaciji. Zato meni, da se na študije v smislu ugotavljanja biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni mogoče zanesti.

Smiselnost rezultatov in preverjanja verodostojnosti podatkov s strani imetnikov dovoljenj za promet z zdravili se niso šteli za zadostne za ugotovitev biološke enakovrednosti na podlagi študij, izvedenih na

lokaciji družbe GVK Bio v Hyderabadu, in posledično za sprejemljive kot podlaga za dovoljenje za promet z zdravilom.

Več imetnikov dovoljenj za promet z zdravili je tudi trdilo, da farmakovigilančni podatki, zbrani za njihova zdravila, niso pokazali nobenih težav, ki bi jih lahko pripisali odsotnosti biološke enakovrednosti, kot so zmanjšana učinkovitost ali slabša varnost ali prenašanje. Vendar meni, da dejstvo, da farmakovigilančni signali niso bili ugotovljeni, ne zagotavlja zadostne gotovosti, saj ni ugotovljeno, da so farmakovigilančne dejavnosti zasnovane na način, ki omogoča zaznavanje tovrstnih znakov.

Nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so rezultate predložili na podlagi podatkov o biološki enakovrednosti, pri katerih so bila uporabljena referenčna zdravila, ki niso odobrena v EU. V skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES je treba ugotoviti biološko enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, zato se za zgoraj navedene študije ne more šteti, da izpolnjujejo merila iz člena 10.

Nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili podatke o biološki enakovrednosti, ki izvirajo iz študij, povezanih z nerešenimi in kritičnimi ugotovitvami glede dobre klinične prakse. Odbor CHMP je zaključil, da kritične ugotovitve glede dobre klinične prakse ne dopuščajo, da bi se pri ugotavljanju biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, oprli na te študije.

Zdravila kategorije 1

V tej kategoriji so zajeta zdravila, za katera imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili zahtevka za izzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti ali študije biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, opravljene drugje kot na lokaciji družbe GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hyderabadu oziroma se niso odzvali. Kljub temu so številni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili razne izjave glede razmerja med tveganji in koristmi zdravil, kot je opisano v prejšnjem odstavku. Te izjave so bile podrobno obravnavane.

Ob odsotnosti dokazov o biološki enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, je odbor CHMP sklenil, da učinkovitosti in varnosti zadevnih zdravil kategorije 1 ni mogoče ugotoviti, zato se razmerje med tveganji in koristmi ne more šteti za pozitivno.

Zdravila kategorije 2

V tej kategoriji so zajeta zdravila, za katera so imetniki dovoljenj za promet z zdravili predložili zahtevke za izzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti (tj. zahtevke za priznanje, da zdravila izpolnjujejo merila za izzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije, kot je opredeljeno v Prilogi III k Smernicam o raziskavah biološke enakovrednosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98)) za ugotovitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Odbor CHMP meni, da je za zdravila iz Priloge IA, ki vsebujejo levetiracetam, levocetirizin in metoklopramid, zahtevke za izzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti sprejemljiv. Biološka enakovrednost je tako ugotovljena in razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ostaja pozitivno. Odbor CHMP zato priporoča, da se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo.

Za preostala zdravila kategorije 2 (tj. zdravila v Prilogi IB, ki vsebujejo donepezil) so bila izpostavljena naslednja vprašanja, zaradi katerih ni mogoče ugotoviti biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU:

- pri orodisperzibilnih formulacijah ni mogoče izključiti absorpcije prek ustne votline;

- razlike v sestavi – testno zdravilo vsebuje kritične pomožne snovi, ki lahko vplivajo na farmakokinetični profil zdravila (absorpcijo).

Ob odsotnosti dokazov o biološki enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, učinkovitosti in varnosti zadevnih zdravil ni mogoče ugotoviti, zato se razmerje med tveganji in koristmi ne more šteti za pozitivno. Odbor CHMP zato priporoča, da se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom začasno umaknejo.

Zdravila kategorije 3

V tej kategoriji so zajeta zdravila, za katera so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili podatke iz drugih študij biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, torej študij, ki niso bile opravljene na lokaciji družbe GVK Biosciences Pvt. Ltd. v Hyderabadu.

Za naslednja zdravila kategorije 3 (zdravila iz Priloge IA, ki vsebujejo bendroflumetiazid, bosentan, feksofenadin, lansoprazol, nebivolol in venlafaksin) odbor CHMP meni, da rezultati predloženih preskušanj potrjujejo biološko enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. Za ta zdravila razmerje med tveganji in koristmi tako ostaja pozitivno. Odbor zato priporoča, da se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo.

Za preostala zdravila kategorije 3 (tj. zdravila v Prilogi IB, ki vsebujejo klindamicin, esomeprazol, fenoksimetilpenicilin in trimetazidin) se vprašanja, zaradi katerih ni mogoče ugotoviti biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, nanašajo na naslednje:

- identiteta testnega zdravila, ki se je v okviru študije primerjalo z odobrenim (trženim) zdravilom, ni jasna;
- ni bilo podano celotno poročilo o študiji biološke enakovrednosti, predložen je bil le povzetek študije;
- referenčno zdravilo ni odobreno za uporabo v EU;
- za zdravilo s prirejenim sproščanjem manjka študija v stanju dinamičnega ravnovesja;
- za zdravilo s prirejenim sproščanjem manjka študija z enim odmerkom;
- predložen je bil le povzetek pilotne študije;
- testnemu zdravilu je v času izvedbe študije potekel rok uporabe;
- manjka celotno bioanalitično poročilo;
- izvetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti za manjšo jakost ni sprejemljivo, saj niso bili predloženi primerjalni profili raztapljanja v skladu s smernicami o študijah biološke enakovrednosti.

Nadalje je odbor CHMP opozoril, da bi bilo treba zdravila, ki vsebujejo pravastatin, izključiti iz tega postopka, saj ne spadajo v njegov obseg.

Razmerje med tveganji in koristmi

Ob upoštevanju poročila agencije ANSM o inšpekcijskem pregledu, razpoložljivih podatkov in vseh utemeljitev, ki so jih imetniki dovoljenj za promet z zdravilom podali v svojih odgovorih, je odbor CHMP na svojem plenarnem zasedanju januarja 2015 zaključil, da ob odsotnosti dokazov o biološki enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, učinkovitosti, varnosti in prenašanja zadevnega zdravila ni mogoče ugotoviti.

Kadar biološka enakovrednost ni ugotovljena, varnosti, učinkovitosti in prenašanja referenčnega zdravila ni mogoče ekstrapolirati na generično zdravilo, saj se lahko biološka uporabnost zdravilne učinkovine pri obeh zdravilih razlikuje. Kadar je biološka uporabnost zdravila večja od biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki zdravilni učinkovini izpostavljeni bolj kot načrtovano, kar bi lahko povzročilo večjo pogostnost ali resnost neželenih učinkov. Kadar je biološka uporabnost zdravila nižja od biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki zdravilni učinkovini izpostavljeni manj kot načrtovano, kar bi lahko povzročilo manjšo

učinkovitost, zapoznalo terapevtsko učinkovitost ali celo njeno odsotnost. Ob upoštevanju teh negotovosti in posledičnih morebitnih pomislekov glede učinkovitosti, varnosti in prenašanja razmerje med tveganji in koristmi zadevnih zdravil ni pozitivno.

Odbor CHMP je na podlagi ocene odgovorov imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom in ob ustreznem upoštevanju vseh utemeljitev, ki so jih ti podali, sprejel naslednje zaključke.

- Za zdravila (Priloga IA), za katera so bile predložene študije biološke enakovrednosti, ki niso bile opravljene na lokaciji družbe GVK Biosciences v Hyderabadu, ali zahtevki za priznanje, da zdravila izpolnjujejo merila za izvzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti na podlagi biofarmacevtskega sistema klasifikacije, kot je opisano v Prilogi III k Smernicam o raziskavah biološke enakovrednosti (CPMP/EWP/QWP/1401/98), ki jih je odbor CHMP ocenil in ki so po njegovem mnenju pozitivni (tj. za zdravila, ki vsebujejo bendroflumetiazid, bosentan, feksofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol in venlafaksin), je odbor menil, da je biološka enakovrednost ugotovljena.

Za zdravila iz Priloge IA razmerje med tveganji in koristmi ostaja pozitivno, zato odbor CHMP priporoča, da se zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo.

- Kar zadeva zdravila (Priloga IB), za katera podatki o biološki enakovrednosti niso bili predloženi ali za katera je odbor CHMP menil, da ti podatki ne zadostujejo za podporo pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi zadevnih zdravil, meni, da biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni ugotovljena, zato je sklenil, da so podatki v podporo dovoljenju za promet z zdravilom neustrezni ter da razmerje med tveganji in koristmi zadevnih zdravil v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES ni pozitivno.

Odbor zato priporoča, da se ta dovoljenja za promet z zdravilom (Priloga IB) začasno umaknejo, razen v primeru, da je zadevno zdravilo po mnenju ustreznega nacionalnega pristojnega organa kritičnega pomena. Za dovoljenja za promet z zdravilom, ki se šteje za zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik v eni ali več zadevnih državah članicah odloži za obdobje največ 24 mesecev od sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravilo kritičnega pomena, je treba zahtevati začasen umik zadevnega dovoljenja za promet z zdravilom.

Za ta zdravila, ki jih države članice štejejo za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od sklepa Komisije predložijo študijo biološke enakovrednosti, opravljeno glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU.

Zdravilo, navedeno v Prilogi IB, se lahko šteje za zdravilo kritičnega pomena v eni ali več državah članicah na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih alternativnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah in, če je primerno, narave zdravljene bolezni.

Za dovoljenja za promet z zdravilom, za katera se priporoča začasen umik, je odbor CHMP sklenil, da se umik lahko prekliče, ko se na podlagi študije biološke enakovrednosti, opravljene glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU, ugotovi biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Postopek ponovnega pregleda

Mnenje je odbor CHMP sprejel na svojem zasedanju januarja 2015, nato pa je prejel zahteve za ponovni pregled od naslednjih imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma in Labesfal Genéricos (za alendronat);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG in Torrent Pharma GmbH/Torrent Pharma SRL (za irbesartan hidroklorotiazid in irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd in betapharm Arzneimittel GmbH (za dipiridamol in levetiracetam);
4. Neo Balkanika (za neбиволол);
5. Genericon Pharma Austria (za neбиволол).

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so v podporo svoji zahtevi za ponovni pregled predložili razloge, na podlagi katerih trdijo, da je razmerje med tveganji in koristmi njihovih zdravil, za katere se predlaga začasni umik dovoljenja za promet, pozitivno. Odbor CHMP je predložene razloge upošteval in ocenil.

Zaključki odbora CHMP glede točk, ki jih je izpostavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, so navedeni spodaj.

- **Zahteva za ponovni pregled za alendronat**

Pomen zdravljenja z alendronatom za bolnike: Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom poudarjajo pomen zdravljenja z alendronatom za bolnike in stalno razpoložljivost zdravila za varovanje javnega zdravja.

Znano je, da ima alendronat pomembno vlogo pri zdravljenju pomenopavzne osteoporoze. Vendar se lahko o predpisovanju začasno umaknjenih dovoljenj za promet z zdravilom poroča pri drugi znamki generičnih ali inovatorskih zdravil. Poleg tega se ob mnenju odbora CHMP omenja tudi, da lahko posamezna država članica zdravila opredeli kot kritično pomembna na podlagi ocene morebitnih neizpoljenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih alternativnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah in, če je primerno, narave zdravljenih bolezni. Kadar na podlagi teh meril ustrezni nacionalni pristojni organi držav članic menijo, da je zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom odloži za obdobje, v katerem se zdravilo šteje za zdravilo kritičnega pomena (obdobje, ki ne sme presegati štiriindvajset mesecev od sklepa Komisije).

Odbor CHMP meni, da ta utemeljitev ne zadošča, da ne bi bilo treba ugotoviti biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, s katero bi potrdili pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za zadevna zdravila.

Vse faze študije niso bile izvedene na lokaciji družbe GVK Bio: Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je za prvotno predložitev vloge izvedel študijo biološke enakovrednosti, v kateri so primerjali testno zdravilo Alendronate Sodium (natrijev alendronat) 70 mg tablete z inovatorskim zdravilom v EU, Fosamax 70 mg tablete, pri zdravih odraslih moških pri zaužitju na tešče. Klinična faza je bila izvedena na lokaciji družbe GVK Bio; bioanalitične, farmakokinetične in statistične faze študije je izvedla druga pogodbeno raziskovalna organizacija.

Na lokaciji, na kateri je bila izvedena študija, so prišli do resnih ugotovitev, zato odbor CHMP zaradi resnosti ugotovljenih pomanjkljivosti podatke, pridobljene na zadevni klinični lokaciji, šteje za nezanesljive. Zato meni, da analiza vzorcev plazme na lokaciji druge pogodbeno raziskovalne organizacije ne bo spremenila dejstva, da so pridobljeni podatki nezanesljivi.

Meni tudi, da utemeljitev, ki so jo predstavili zgoraj navedeni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ne nadomešča potrebe po določitvi biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, s katero bi potrdili pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za zadevna zdravila, in jo je zato treba zavrniti.

Predložitev novih znanstvenih podatkov: Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so odbor CHMP obvestili, da so začeli dejavnosti za izvedbo nove študije biološke enakovrednosti. Informacije so bile zabeležene, ker pa v okviru postopka po členu 31 niso bili predloženi nobeni podatki o tej študiji biološke enakovrednosti, študija v tem pregledu ni bila upoštevana.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zato še vedno določiti biološko enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, s katero bi potrdili pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za zadevno zdravilo.

Izkušnje v obdobju trženja: Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpostavlja dolgoročne izkušnje iz obdobja trženja skoraj sedmih let za formulacije, ki vsebujejo alendronsko kislino.

Odbor CHMP je ugotovil, da farmakovigilančni podatki, o katerih so poročali pristojnim organom, niso pokazali nobenih težav, ki bi jih lahko pripisali odsotnosti biološke enakovrednosti, kot so zmanjšana učinkovitost ali slabša varnost ali prenašanje. Vendar meni, da s farmakovigilančnimi dejavnostmi najverjetneje ni bilo mogoče odkriti znaka glede učinkovitosti ali varnosti in prenašanja, pomanjkanje vsakršnega farmakovigilančnega znaka pa ne zagotavlja zadostnega zagotovila za sklep o pozitivnem razmerju med tveganji in koristmi, če ne obstaja dokaz biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.

Nazadnje je bilo ugotovljeno, da bi bilo treba biološko enakovrednost za generično zdravilo dokazati v skladu z merili, opredeljenimi v členu 10 Direktive 2001/83/ES, in Smernicami o raziskavah biološke enakovrednosti.

Zaradi zgornjih razlogov pomanjkanja dokaza o biološki enakovrednosti ni mogoče nadomestiti s podatki iz izkušenj v obdobju trženja.

- **Zahteva za ponovni pregled za irbesartan in irbesartan hidroklorotiazid**

Določena biološka enakovrednost v primerjavi z neevropskim načrtom za obvladovanje tveganja za irbesartan: Za dokumentacijo za dovoljenje za promet z zdravilom Irbesartan 75, 150 in 300 mg tablete v Evropski uniji je bila izvedena naslednja študija biološke enakovrednosti: študija biološke enakovrednosti za zdravilo Irbesartan filmsko obložene tablete jakosti 300 mg v primerjavi z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, APROVEL 300 mg filmsko obložene tablete. Posledično je bila za avstralsko vlogo za generično zdravilo izvedena študija biološke enakovrednosti, v kateri so primerjali zdravilo Irbesartan 300 mg filmsko obložene tablete z referenčnim zdravilom, odobrenim v Avstraliji, AVAPRO 300 mg filmsko obložene tablete, ki so na avstralskem trgu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da podatki, pridobljeni v avstralski študiji, še vedno veljajo za EU. Poleg tega imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da člen 10 Direktive 2001/83/ES „dopušča možnost razlage“ in da v njem ni izrecno navedeno, da je treba uporabiti referenčno zdravilo, odobreno v EU. Po mnenju imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je to navedeno samo v Smernicah o raziskavah biološke enakovrednosti. Nazadnje imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navaja, da bi s ponovitvijo študije biološke enakovrednosti potrdili, kar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom že ugotovil, tj. da je testno zdravilo Irbesartan biološko enakovredno referenčnemu zdravilu, odobrenemu v EU. V tem primeru bi bili prostovoljci po nepotrebem izpostavljeni zdravilu brez jasne potrebe, kar pa z etičnega vidika ni spremenljivo.

Za generična zdravila, odobrena v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES, je določitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom predpogoj. To referenčno zdravilo mora biti odobreno v EU v

okviru postopkov EU, opisanih v členu 6, in v skladu z zahtevami EU, opredeljenimi v členu 8 zadevne direktive.

Brez poseganja v zgornjo zahtevo je odbor CHMP pregledal utemeljitev imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom in menil, da z znanstvenega vidika iz predloženih podatkov ni mogoče ugotoviti, ali sta referenčni zdravili, odobreni v Avstraliji in v EU, enaki (npr. proizvodni obrati niso znani, količinska sestava ni znana).

S predloženo študijo ni mogoče ugotoviti biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. V zaključku je odbor CHMP menil, da podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, niso ustrezni, da bi z njimi lahko podprli pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za zadevno zdravilo.

Določena biološka enakovrednost v primerjavi z neevropskim načrtom za obvladovanje tveganja za irbesartan hidroklorotiazid: Za dokumentacijo za dovoljenje za promet z zdravilom

Irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg in 300 mg/25 mg v Evropski uniji je bila izvedena naslednja študija biološke enakovrednosti: študija biološke enakovrednosti za zdravilo Irbesartan + Hydrochlorothiazide filmsko obložene tablete jakosti 300/25 mg v primerjavi z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, COAPROVEL 300/25 mg filmsko obložene tablete. Posledično je bila za avstralsko vlogo za generično zdravilo izvedena študija biološke enakovrednosti, v kateri so primerjali zdravilo Irbesartan Hydrochlorothiazide 300/25 mg filmsko obložene tablete družbe Alembic z referenčnim zdravilom, odobrenim v Avstraliji, AVAPRO HCT 300 mg filmsko obložene tablete z avstralskega trga.

Na podlagi enakih utemeljitev, kot so opisani zgoraj za zdravilo Irbesartan, imetnik dovoljenja za promet z zdravilom trdi, da podatki, pridobljeni v avstralski študiji, še vedno veljajo za EU. Po preučitvi utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je odbor CHMP potrdil svoje mnenje in zaključil, da podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, niso ustrezni, da bi z njimi lahko podprli pozitivno razmerje med tveganji in koristmi za zadevno zdravilo.

- **Ponovni pregled zahteve za levetiracetam in dipiridamol**

Novi znanstveni podatki: Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili zahtevek za izvzetje iz obveznosti izvedbe študije biološke enakovrednosti („biowaiver“) za levetiracetam in za novo študijo biološke enakovrednosti za dipiridamol. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom niso predložili zgoraj navedenih znanstvenih podatkov pred sprejetjem prvotnega mnenja.

Kot je navedeno v četrtem odstavku člena 62(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 in v tretjem odstavku člena 32(4) Direktive 2001/83/ES *“lahko postopek ponovnega pregleda obravnava samo posamezne dele mnenja, ki jih je na začetku opredelil predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in lahko temelji le na znanstvenih podatkih, ki so bili na voljo, ko je odbor sprejel prvotno mnenje.”* Teh znanstvenih podatkov zato ni mogoče obravnavati med postopkom ponovnega pregleda.

Pretekli pozitivni pregledi in revizije na lokaciji družbe GVK Bio v Hyderabadu: Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom trdijo, da zaradi tega, ker pri reviziji dobre klinične prakse, ki jo je opravila agencija MHRA, za študijo na zadevni lokaciji, niso ugotovili nobenih kritičnih ali večjih kršitev dobre klinične prakse, zaključkov odbora CHMP, da se na študije, opravljene na lokaciji družbe GVK Bio, ni mogoče zanesti, da bi z njimi dokazali biološko enakovrednost, ni mogoče utemeljiti. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom prav tako navajajo, da upoštevajo mnenje glede revizij dobre klinične prakse, ki so jih izvedle stranke družbe GVK Bio (kar pomeni, da so bile te revizije podstandardne, saj z njimi niso odkrili nobenih resnih kršitev dobre klinične prakse na lokaciji družbe GVK Bio). Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom trdijo, da je ta posplošitev upravičena le, če se predložijo dokazi, da posamezne revizije niso bile opravljene po ustreznem standardu, kar pa ni bilo storjeno.

Odbor CHMP priznava, da so stranke družbe GVK na lokaciji družbe GVK Bio v Hyderabadu v daljšem časovnem obdobju opravile več revizij, pristojni organi pa inšpekcijske preglede, vendar nihče ni prišel do kritičnih ugotovitev. Odbor CHMP kljub temu meni, da so bile ugotovitve agencije ANSM leta 2014 resne kar zadeva vpliv na neoporečnost študij.

Rezultati in nadzor imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom nad neoporečnostjo podatkov niso bili ocenjeni kot zadostni, da bi z njimi razveljavili ugotovitve pregleda, ki ga je opravila agencija ANSM na lokaciji družbe GVK Bio v Hyderabadu.

Poleg tega pregledi, ki so jih opravili regulativni organi, sledijo postopku vzorčenja, pri katerem se podrobno preučijo posamezni deli določene dejavnosti, s čimer se ugotovi, ali te izpolnjujejo vse zadevne smernice in predpise. To pomeni, da uspešnega izida določenega pregleda ni mogoče upoštevati kot jamstvo, da vsi postopki potekajo pravilno in v skladu z dobro klinično prakso. Uspešen izid prav tako ne omogoča, da bi prezrli ugotovitve preteklih pregledov.

Nazadnje je odbor CHMP ugotovil, da družba GVK Bio ni predložila dokaza, da je bila težava omejena na določeno časovno obdobje ali določena klinična preskušanja ali določene posameznike in klinične dejavnosti. Tako je zaključil, da se vse študije biološke enakovrednosti, za katere so se klinične dejavnosti izvajale na lokaciji družbe GVK Bio v Hyderabadu štejejo za nezanesljive v smislu podpiranja razmerja med tveganji in koristmi zdravil, na katera se nanašajo, pri čemer to velja od leta 2004, ko je družba GVK Bio začela izvajati te dejavnosti.

Odbor CHMP zato potrjuje, da ni mogoče brez vsakega dvoma izključiti, da kritične kršitve dobre klinične prakse na zadevni lokaciji niso vplivale na neoporečnost znanstvenih podatkov drugih študij biološke enakovrednosti, opravljenih na lokaciji, in da študije zato ostajajo nezanesljive. Meni tudi, da teh študij ni mogoče uporabiti za določitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, s katero bi podprli dovoljenje za promet z generičnim zdravilom.

- **Zahteva za ponovni pregled za zdravilo Nebivolol družbe Neo Balkanika**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da ni prejel uradnega obvestila o vključitvi zdravila v napotitveni postopek po členu 31. Zato so bile upoštevane informacije, predložene med ponovnim pregledom, da se zaščiti pravica družbe do obrambe.

Družba Neo Balkanika je predložila študijo biološke enakovrednosti (PK-05-035), ki je že bila predložena med napotitvenim postopkom v podporo dovoljenjem za promet z zdravilom Nebivolol 5 mg tablete z enako kakovostno in količinsko sestavo in enakimi proizvajalci. Odbor CHMP je to študijo že ocenil in zaključil, da se lahko šteje za sprejemljivi dokaz biološke enakovrednosti in da je razmerje med tveganji in koristmi zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom pozitivno.

Če povzamemo, biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, je potrjena, zato je mogoče zaključiti, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Nebivolol družbe Neo Balkanika pozitivno.

- **Zahteva za ponovni pregled za zdravilo Nebivolol družbe Genericon Pharma Austria**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil študijo biološke enakovrednosti za zdravilo Nebivolol med postopkom ponovnega pregleda. Pri tem ni uveljavljal pravice do predložitve zgoraj navedenih znanstvenih podatkov za oceno pred sprejetjem prvotnega mnenja.

Kot je navedeno v četrtem odstavku člena 62(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 in v tretjem odstavku člena 32(4) Direktive 2001/83/ES *“lahko postopek ponovnega pregleda obravnava samo posamezne dele mnenja, ki jih je na začetku opredelil predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in lahko temelji le na znanstvenih podatkih, ki so bili na voljo, ko je odbor sprejel prvotno mnenje.”* Teh znanstvenih podatkov zato ni mogoče obravnavati med postopkom ponovnega pregleda.

- **Splošni zaključek ponovnega pregleda**

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov, vključno z informacijami, predloženimi med postopkom prvotne ocene in podrobnimi razlogi za ponovni pregled, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, je odbor CHMP:

- zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Nebivolol družbe Neo Balkanika pozitivno in se zato lahko vključi na seznam zdravil, priporočenih za ohranitev dovoljenja za promet;
- potrdil svoje prejšnje priporočilo za začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, za katera biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni bila ugotovljena.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki jih zadeva postopek v zvezi z družbo GVK Bio;
- odbor je pregledal vse razpoložljive podatke in informacije, ki so jih zagotovili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ter informacije, ki jih je zagotovila družba GVK Bio;
- odbor je proučil razloge za ponovni pregled, ki so jih v obliki pisne dokumentacije podali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor je v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES sklenil, da so podatki v podporo dovoljenju za promet z zdravilom neustrezni in da razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno za dovoljenja za promet z zdravili za zdravila, za katera niso bili predloženi podatki o biološki enakovrednosti ali utemeljitev biološke enakovrednosti oziroma za katera je odbor CHMP menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za ugotovitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB);
- odbor je v zvezi z dovoljenji za promet z zdravili iz Priloge IA, ki vsebujejo bendroflumetiazid, bosentan, feksofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol in venlafaksin, zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi pozitivno za odobrene indikacije;

odbor CHMP zato v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES priporoča naslednje:

- a. Dovoljenja za promet z zdravili, za katera niso bili predloženi podatki o biološki enakovrednosti ali utemeljitev biološke enakovrednosti oziroma za katera je menil, da zadevni podatki ne zadostujejo za ugotovitev biološke enakovrednosti z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB), naj se začasno umaknejo, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni in razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravili v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES ni pozitivno.

Pogoj za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom, kot je ustrezno, je določen v Prilogi III.

Odbor CHMP tako soglasno priporoča začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi IB.

Nekatera od teh zdravil se lahko štejejo za zdravila kritičnega pomena v posamezni državi članici na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju

razpoložljivosti ustreznih alternativnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah in, če je primerno, narave zdravljenih bolezni.

Če na podlagi teh meril ustrezni nacionalni pristojni organi držav članic menijo, da je zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik zadevnih dovoljenj za promet z zdravili odloži za obdobje, v katerem se zdravilo šteje za zdravilo kritičnega pomena. Ta odlog je mogoč za največ 24 mesecev od sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravilo kritičnega pomena, je treba zahtevati začasen umik enega ali več zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom.

Za ta zdravila, ki jih ena ali več držav članic šteje za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od sklepa Komisije predložijo študijo biološke enakovrednosti, opravljeno glede na referenčno zdravilo, odobreno v EU.

- b. Dovoljenja za promet z zdravili, za katera je bila ugotovljena biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IA), naj se ohranijo, saj je razmerje med tveganji in koristmi za ta zdravila pozitivno.