

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till rekommendationerna för
upprätthållande och tillfälligt upphävande av godkännandena för
försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Den franska läkemedelsmyndigheten (ANSM) genomförde en inspektion den 19–23 maj 2014 (inspektionsreferens GCP-141001-FR) vid GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi kommersiella enhet, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indien. I denna rapport kommer GVK Biosciences Private Limited/Clinogent fortsättningsvis att kallas "GVK Bio".

Följande fynd rapporterades i den franska inspektionsrapporten av den 2 juli 2014, som GVK Bio svarade på den 18 juli 2014 och i den slutliga inspektionsrapporten, som gavs ut den 21 juli 2014: datamanipulationer av elektrokardiogram (EKG) upptäcktes i var och en av de nio prövningar som ANSM inspekterade. Dessa datamanipulationer väcker tvivel på autenticiteten hos alla andra journaluppgifter till dessa nio kliniska prövningar. ANSM fann därför att de inte var i överensstämmelse med god klinisk sed och fann dem osäkra som stöd för ansökningar om godkännande för försäljning. Datamanipulationerna utfördes mellan åtminstone juli 2008 och 2013. Den systematiska arten av datamanipulationerna av EKG, den långa tid under vilken de utfördes och antalet anställda som var inblandade understryker de avgörande bristerna i kvalitetssystemet vid GVK Bios klinik i Hyderabad. De visar även att anställda vid GVK Bio har bristande utbildning, kännedom och förståelse för god klinisk sed, samt att de har bristande förståelse för betydelsen av dataintegritet och de möjliga följderna av deras handlingar. Vidare har prövarna inte översyn över kliniska prövningsaktiviteter.

Allvaret i de fastställda bristerna och avsaknaden av överensstämmelse med god klinisk sed på platsen för GVK Bios klinik i Hyderabad väcker frågor om tillförlitligheten av studier som utfördes mellan 2008 och 2014 på den inspekterade platsen, liksom den kliniska delen av alla andra bioekvivalensprövningar som utfördes före 2008.

Den 4 augusti 2014 inledde Europeiska kommissionen ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. CHMP ombads bedöma fyndens potentiella effekt på nytta-riskförhållandet för produkter som godkänts på grundval av studier med kliniska aktiviteter utförda på platsen för inspektionen. De berörda läkemedlen finns i bilaga I.

Diskussioner

Förfarandet inleddes den 25 september 2014. Under CHMP:s plenarmöte i september 2014 antog CHMP en lista med frågor till den kliniska forskningsorganisationen för att klargöra om fynden bör begränsas till perioden 2008–2014, till vissa kliniska prövningar och/eller vissa kliniska aktiviteter på plats i Hyderabad.

Under mötet i november 2014, efter att GVK Bioscience lämnat in svar och tillhandahållit information gällande ärendet inför CHMP den 22 oktober 2014, fastställde CHMP att GVK Biosciences Pvt. Ltd. inte tillhandahållit belegg som visade att problemet var begränsat till en viss period eller vissa kliniska prövningar eller vissa personer och kliniska aktiviteter. Eftersom GVK Biosciences Pvt. Ltd. hade inlett dessa aktiviteter under 2004 fann CHMP att alla bioekvivalensstudier med kliniska aktiviteter som utförts på plats vid GVK Biosciences Pvt. Ltd. i Hyderabad, Indien, anses osäkra som stöd för nytta-riskförhållandet för de läkemedel de relaterar till. CHMP beslutade därför att utöka granskningen till att även innefatta studier som utfördes mellan 2004 och 2008. En frågelista till innehavare av godkännande för försäljning antogs för att begära att dessa lämnar in data som påvisar bioekvivalensen mellan deras läkemedel och EU:s referensläkemedel, där så är lämpligt.

Efter att svaren från innehavarna av godkännande för försäljning lämnats in och vederbörlig hänsyn ägnats åt vart och ett av dem, delades de tillhandahållna argumenten och uppgifterna in i tre kategorier.

- Kategori 1: Ingen ny begäran om biowaiver och inga data för att fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet (förutom bioekvivalensstudier utförda på plats vid GVK Biosciences Hyderabad).
- Kategori 2: Ny begäran om biowaiver lämnades in.
- Kategori 3: Ny studie av bioekvivalens med EU:s referensläkemedel lämnades in.

Diskussioner fördes om detta under CHMP:s plenarmöte i december 2014 under vilket CHMP godkände ovanstående klassificering.

Överväganden för alla produkter som granskats inom ramen för detta förfarande

Där bioekvivalens inte fastställts kan inte säkerhet och effekt extrapoleras från EU:s referensläkemedel till den generiska produkten eftersom den aktiva substansens biotillgänglighet kan skilja sig åt mellan de två läkemedlen. Om produktens biotillgänglighet var större än referensläkemedlets skulle detta medföra att patienter utsätts för en högre exponering för den aktiva substansen än den avsedda, vilket potentiellt leder till en ökning av biverkningarnas incidens eller svårighetsgrad. Om produktens biotillgänglighet var lägre än referensläkemedlets skulle detta medföra att patienter utsätts för en lägre exponering för den aktiva substansen än den avsedda, vilket potentiellt leder till en minskad effekt, en fördröjning eller t.o.m. avsaknad av terapeutisk effekt.

Med tanke på detta är läkemedlets nytta-riskförhållande inte positivt där bioekvivalens inte fastställts, eftersom det inte kan uteslutas att det skulle leda till problem med säkerheten/tolerabiliteten eller effekten.

Utöver de inlämnade studierna har en del innehavare av godkännande för försäljning betonat att vissa revisioner och inspektioner utfördes med positivt resultat vid industrienheten för GVK Biosciences Pvt. Ltd. i Hyderabad, Indien, och menade därför att bioekvivalensstudierna som utfördes på plats kan betraktas som tillräckliga som stöd för ett godkännande för försäljning. Men mot bakgrund av typen, svårighetsgraden och omfattningen av fynden gällande god klinisk sed som identifierats vid ANSM:s inspektion i maj 2014, visar inte dessa argument att de nämnda studierna är tillförlitliga. Faktum är att alla nämnda revisioner och inspektioner, också de som har utförts på plats sedan tiden för fynden gällande god klinisk sed vid ANSM:s inspektion, inte ger tillräckliga garantier eftersom de kanske inte har upptäckt allvarliga överträdelser av god klinisk sed, även om de skulle finnas. CHMP kan därför inte bortom alla rimliga tvivel utesluta att avgörande överträdelser av god klinisk sed på plats har påverkat de nämnda studierna. Därför finner CHMP att studierna inte kan anses fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet.

Rimligheten i resultat och kontroller av dataintegritet av innehavarna av godkännande för försäljning ansågs inte tillräckliga för att bioekvivalens skulle kunna fastställas baserat på studier utförda på plats vid GVK Bio-Hyderabad och därmed godtagbara som grund för ett godkännande för försäljning.

Ett antal innehavare av godkännande för försäljning har även menat att säkerhetsövervakningsdata som samlats in om deras läkemedel inte har visat på några problem som kan hänföras till icke-bioekvivalens, såsom nedsatt effekt eller försämrad säkerhet och tolerabilitet. CHMP anser dock att frånvaron av några fastställda säkerhetsövervakningssignaler inte ger tillräckliga garantier eftersom det inte har fastställts att säkerhetsövervakningsaktiviteterna kan vara utformade för att upptäcka en sådan signal.

Vissa innehavare av godkännande för försäljning har lämnat in resultat från bioekvivalensdata med hjälp av referensläkemedel från länder utanför EU. Enligt artikel 10 i direktiv 2001/83/EG måste bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel ha fastställts, varför ovanstående studier inte kan anses uppfylla kriterierna i artikel 10.

Vissa innehavare av godkännande för försäljning har lämnat in bioekvivalensdata från en studie förknippad med olösta, avgörande fynd avseende god klinisk sed. CHMP fann att de avgörande fynden avseende god klinisk sed gjorde att dessa studier inte kan användas för att fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet.

Kategori 1-läkemedel

I denna kategori ingår produkter för vilka innehavare av godkännande för försäljning inte har lämnat in någon begäran om biowaiver eller studie av bioekvivalens med EU:s referensläkemedel som tagits fram på annan plats än vid industrienheten för GVK Biosciences Pvt. Ltd. i Hyderabad, Indien, eller där innehavare av godkännande för försäljning inte har svarat. Såsom anges i föregående avsnitt har dock många innehavare av godkännande för försäljning tillhandahållit olika yttranden beträffande läkemedlens nytta-riskförhållande. Dessa yttranden bedömdes noga.

I frånvaro av påvisad bioekvivalens med EU:s referensläkemedel fann CHMP sammanfattningsvis att effekten och säkerheten för det berörda kategori 1-läkemedlet inte kan fastställas, varför nytta-riskförhållandet inte kan betraktas som positivt.

Kategori 2-läkemedel

I denna kategori ingår läkemedel för vilka innehavare av godkännande för försäljning har lämnat in en begäran om biowaiver, dvs. påståenden om uppfyllande av kriterierna för en Biopharmaceutics Classification System (BCS)-baserad biowaiver enligt beskrivningen i bilaga III i "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98) för att fastställa bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel.

Vad gäller produkter i bilaga IA som innehåller levetiracetam, levocetirizin och metoklopramid anser CHMP att begäran om biowaiver är godtagbar. Bioekvivalens är därför fastställd och nytta-riskförhållandet för dessa produkter förblir positivt. CHMP rekommenderar därför att de berörda godkännandena för försäljning upprätthålls.

Vad gäller de återstående läkemedlen i kategori 2 (dvs. produkter i bilaga IB innehållande donepezil) togs följande problem upp som hindrar fastställandet av bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel:

- Absorption genom munhålan för en munsönderfallande beredning kan inte uteslutas.
- Skillnader i sammansättning – testprodukten innehåller avgörande hjälpämnen som kan påverka läkemedlets farmakokinetiska profil (absorption).

I frånvaro av påvisad bioekvivalens med EU:s referensläkemedel kan inte effekten och säkerheten för dessa läkemedel fastställas, och nytta-riskförhållandet kan därför inte betraktas som positivt. CHMP rekommenderar därför att de berörda godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs.

Kategori 3-läkemedel

I denna kategori ingår produkter för vilka innehavare av godkännande för försäljning har lämnat in data från andra studier av bioekvivalens med EU:s referensläkemedel än den som utfördes på plats vid GVK Biosciences Pvt. Ltd. i Hyderabad, Indien.

Vad gäller följande läkemedel i kategori 3 (produkter i bilaga IA innehållande bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, nebivolol och venlafaxin) finner CHMP att resultaten av de inlämnade prövningarna fastställer bioekvivalens med EU:s referensläkemedel. Nyttariskförhållandet för dessa läkemedel förblir därför positivt. CHMP rekommenderar därför att de berörda godkännandena för försäljning upprätthålls.

För de återstående läkemedlen i kategori 3 (produkter i bilaga IB innehållande klindamycin, esomeprazol, fenoximetylpenicillin, trimetazidin) är de problem som hindrar fastställande av bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel som följer:

- Identifieringen av testprodukten i studien med den godkända (marknadsförda) produkten är inte klar.
- Den fullständiga studierapporten om bioekvivalensstudien saknas, bara ett studieutkast har lämnats in.
- Referensprodukten är inte godkänd i EU.
- Steady state-studien för en produkt med modifierad frisättning saknas.
- Endosstudien för en produkt med modifierad frisättning saknas.
- Bara ett utkast till en pilotstudie har lämnats in.
- Testproduktens godkännande hade löpt ut vid tiden för studien.
- Den fullständiga bioanalytiska rapporten saknas.
- En biowaiver för en lägre styrka kan inte godtas, eftersom jämförande upplösning enligt bioekvivalensriktlinjen inte har lämnats in.

Vad gäller bedömningen noterade CHMP att läkemedel innehållande pravastatin skulle uteslutas ur detta förfarande eftersom de låg utanför ramen för förfarandet.

Nyttariskförhållande

Efter att ha beaktat ANSM:s inspektionsrapport, de tillgängliga uppgifterna och samtliga argument i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, drog CHMP slutsatsen i sitt plenarmöte i januari 2015 att det berörda läkemedlets effekt, säkerhet och tolerabilitet i frånvaro av påvisad bioekvivalens i förhållande till ett EU-referensläkemedel inte går att fastställa.

Där bioekvivalens inte är fastställt kan inte effekten, säkerheten och tolerabiliteten extrapoleras från referensläkemedlet till den generiska produkten eftersom den aktiva substansens biotillgänglighet kan skilja sig åt mellan de två läkemedlen. Om produktens biotillgänglighet var större än referensläkemedlets skulle detta medföra att patienter utsätts för en högre exponering för den aktiva substansen än den avsedda, vilket potentiellt leder till en ökning av biverkningarnas incidens eller svårighetsgrad. Om produktens biotillgänglighet var lägre än referensläkemedlets skulle detta medföra att patienter utsätts för en lägre exponering för den aktiva substansen än den avsedda, vilket potentiellt leder till en minskad effekt, en fördröjning eller t.o.m. avsaknad av terapeutisk effekt. Med tanke på

dessa osäkerheter och åtföljande potentiella problem för effekt, säkerhet och tolerabilitet, är nytta-riskförhållandet för de berörda läkemedlen inte positivt.

CHMP antog följande slutsatser som följaktligen grundas på bedömningen av svaren från innehavarna av godkännande för försäljning och efter att vederbörlig hänsyn tagits till samtliga argument från innehavarna av godkännande för försäljning:

- CHMP anser att bioekvivalens har fastställts när det gäller läkemedel (bilaga IA) för vilka andra bioekvivalensstudier än den eller de som utfördes på plats vid GVK Biosciences Hyderabad eller påståenden om att läkemedlen uppfyller kriterierna för en "Biopharmaceutics Classification System" (BCS)-baserad biowaiver i enlighet med beskrivningen i bilaga III i "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98) har lämnats in, bedömts och betraktats som positiva av CHMP (dvs. läkemedel innehållande bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol och venlafaxin).

Nytta-riskförhållandet för produkterna i bilaga IA förblir positivt och CHMP rekommenderar därför att godkännandena för försäljning upprätthålls.

- CHMP anser att bioekvivalens med ett EU-godkänt referensläkemedel inte har fastställts när det gäller läkemedel (bilaga IB) för vilka bioekvivalensdata inte har lämnats in eller som CHMP ansåg inte var tillräckliga som stöd för ett positivt nytta-riskförhållande för de berörda läkemedlen. CHMP drog därför slutsatsen att uppgifterna till stöd för godkännandet för försäljning är felaktiga och att nytta-riskförhållandet för de berörda läkemedlen inte är positivt enligt artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

Kommittén rekommenderar därför att dessa godkännanden för försäljning (bilaga IB) bör tillfälligt upphävas om inte de relevanta nationella behöriga myndigheterna anser att läkemedlet är av kritisk betydelse. När det gäller ett godkännande eller godkännanden för försäljning av ett läkemedel som anses vara av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet senareläggas i den eller de relevanta medlemsstaterna under en tid som inte får överskrida 24 månader efter kommissionens beslut. Om medlemsstaten eller medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse ska det tillfälliga upphävandet av det berörda godkännandet för försäljning gälla.

För dessa läkemedel som medlemsstater anser vara av kritisk betydelse ska innehavare av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel inom 12 månader efter kommissionens beslut.

Ett läkemedel i bilaga IB kan anses vara av kritisk betydelse av medlemsstaten eller medlemsstaterna baserat på utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet, med beaktande av tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive medlemsstat eller medlemsstater och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas.

Vad gäller godkännanden för försäljning som rekommenderats för tillfälligt upphävande, drog CHMP slutsatsen att det tillfälliga upphävandet kan avbrytas när bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel har fastställts baserat på en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel.

Förnyad prövning

Efter att CHMP:s yttrande antagits vid mötet i januari 2015 mottogs begäran om en förnyad prövning från följande innehavare av godkännande för försäljning:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma och Labesfal Genéricos (för alendronat).
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG och Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (för irbesartanhydroklortiazid och irbesartan).
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd och betapharm Arzneimittel GmbH (för dipyridamol och levetiracetam).
4. Neo Balkanika (för nebivolol).
5. Genericon Pharma Austria (för nebivolol).

Till stöd för begäran om förnyad prövning lämnade innehavarna av godkännande för försäljning in skäl för att hävda att nytta-riskförhållandet är positivt för deras produkter som är föremål för det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning. CHMP beaktade och bedömde de inlämnade skälen.

CHMP:s slutsatser om punkterna i skälen från innehavaren av godkännande för försäljning redovisas nedan.

- **Begäran om förnyad prövning av alendronat:**

Vikten av alendronatbehandling för patienterna: Innehavarna av godkännande för försäljning hävdar vikten av alendronatbehandling för patienterna och en ständig tillgång till läkemedlet för att skydda folkhälsan.

Det är känt att alendronat har en viktig plats i behandlingen av postmenopausal osteoporos. Förskrivning av produkterna som är föremål för det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning kan dock rapporteras till ett annat generikum eller originalläkemedlet. Hänvisning görs dessutom till CHMP:s yttrande om att enskilda medlemsstater kan anse läkemedel vara av kritisk betydelse utifrån utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet, med beaktande av tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive medlemsstat eller medlemsstater och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas. Där de relevanta nationella behöriga myndigheterna i medlemsstaterna på grundval av dessa kriterier anser att ett läkemedel är av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet av det berörda godkännandet för försäljning senareläggas med den tid under vilken läkemedlet anses vara av kritisk betydelse (en tid som inte får överskrida 24 månader efter kommissionens beslut).

CHMP anser att detta argument inte ersätter behovet att fastställa bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel för att dra en slutsats om det positiva nytta-riskförhållandet för de berörda läkemedlen.

Inte alla faser av studien utfördes vid GVK Bio: För den ursprungliga ansökan hade innehavaren av godkännande för försäljning utfört en bioekvivalensstudie som jämförde dess testprodukt alendronatnatrium 70 mg tabletter med EU:s originalläkemedel, Fosamax 70 mg tabletter hos friska, vuxna män i fastande tillstånd. Den kliniska fasen utfördes vid GVK Bio. De bioanalytiska, farmakokinetiska och statistiska faserna av studien utfördes av en annan klinisk forskningsorganisation (CRO).

Allvarliga fynd identifierades vid den klinik där studien utfördes, och med tanke på allvaret i de fastställda bristerna anser CHMP att de uppgifter som erhållits vid kliniken inte är tillförlitliga. Därför

anser att CHMP att analys av plasmaproov vid en annan klinisk forskningsorganisation (CRO) inte kan avhjälpa det faktum att de genererade uppgifterna inte är tillförlitliga.

CHMP anser att argumentet som innehavarna av godkännande för försäljning presenterade här ovan inte ersätter behovet att fastställa bioekvivalens med ett EU-referensläkemedel för att dra en slutsats om det positiva nytta-riskförhållandet för de berörda läkemedlen och därför bör förkastas.

Inlämning av nya vetenskapliga fakta: Innehavarna av godkännande för försäljning informerade CHMP att de har påbörjat en ny bioekvivalensstudie. Informationen noterades, men eftersom inga data från denna bioekvivalensstudie har lämnats in enligt artikel 31-förfarandet, beaktades den inte för denna granskning.

Innehavaren av godkännande för försäljning måste därför fortfarande fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet för att en slutsats ska dras om det positiva nytta-riskförhållandet för läkemedlet.

Erfarenhet efter godkännandet för försäljning: Innehavaren av godkännande för försäljning hävdar den nästan sju år långa erfarenheten efter godkännandet för försäljning för beredningar innehållande alendronsyra.

CHMP noterade att säkerhetsövervakningsdata som rapporterats till de behöriga myndigheterna inte har visat på några problem som kan hänföras till icke-bioekvivalens, såsom nedsatt effekt eller försämrad säkerhet och tolerabilitet. Vad gäller effekt eller säkerhet och tolerabilitet anser dock CHMP att det är troligt att säkerhetsövervakningsaktiviteterna har saknat förmågan att upptäcka en signal, och avsaknaden av eventuella säkerhetsövervakningssignaler ger inga tillräckliga garantier för att en slutsats ska dras om ett positivt nytta-riskförhållande i brist på påvisad bioekvivalens med EU-referensläkemedlet.

Slutligen noteras det att bioekvivalens för en generisk produkt ska bevisas i överensstämmelse med kriterierna i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG och "Guideline on the investigation of bioequivalence".

Av ovanstående skäl kan inte bristen på bevis för bioekvivalens ersättas med data från erfarenhet efter godkännandet för försäljning.

- **Begäran om förnyad prövning av irbesartan och irbesartanhydroklortiazid:**

Bioekvivalens med ett jämförelseläkemedel utanför EU är fastställd för irbesartan: För EU-dokumentationen för godkännandet för försäljning av irbesartan 75, 150 och 300 mg tabletter har följande bioekvivalensstudie utförts: bioekvivalensstudie för irbesartan filmdragerade tabletter med 300 mg styrka mot EU:s referensprodukt APROVEL 300 mg filmdragerade tabletter. För Australiens (AU) generikadokumentation utfördes därefter en bioekvivalensstudie med irbesartan filmdragerade tabletter 300 mg mot AU-referensprodukten AVAPRO 300 mg filmdragerade tabletter som hämtats från den australiska marknaden.

Innehavaren av godkännande för försäljning menar att uppgifterna som erhöles i AU-studien ändå gäller för EU. Dessutom menar innehavaren av godkännande för försäljning att artikel 10 i direktiv 2001/83/EG har "plats för tolkning" och inte specifikt nämner att en EU-referensprodukt måste användas. Enligt innehavaren av godkännande för försäljning nämns detta bara i "Guideline on the Investigation of Bioequivalence". Slutligen hävdar innehavaren av godkännande för försäljning att en upprepning av bioekvivalensstudien skulle bekräfta vad innehavaren av godkännande för försäljning redan vet, dvs. att irbesartan-testprodukten är bioekvivalent med EU:s referensprodukt. Med tanke på detta skulle frivilliga försökspersoner onödigtvis exponeras för ett läkemedel utan ett klart behov, vilket inte är godtagbart ur etisk synvinkel.

För generiska produkter som godkänts enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG krävs fastställande av bioekvivalens med ett referensläkemedel. Detta referensläkemedel måste godkännas i EU enligt det

EU-förfarande som beskrivs i artikel 6 och i enlighet med de EU-krav som definieras i artikel 8 i detta direktiv.

Utan förbindelse med det ovanstående kravet granskade CHMP argumentationen från innehavaren av godkännandet för försäljning och fann att det ur ett vetenskapligt perspektiv inte har fastställts med de tillhandahållna uppgifterna att AU- och EU-referensläkemedlet är identiska (t.ex. tillverkningsplatserna är okända, de kvantitativa sammansättningarna är okända).

Den inlämnade studien fastställer inte bioekvivalensen med ett referensläkemedel som godkänts i EU. Sammanfattningsvis anser CHMP att de data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in inte är lämpliga som stöd för läkemedlets positiva nytta-riskförhållande.

Bioekvivalens med ett jämförelseläkemedel utanför EU är fastställd för irbesartanhydroklortiazid: För EU-dokumentationen för godkännandet för försäljning av irbesartan/hydroklortiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg och 300 mg/25 mg har följande bioekvivalensstudie utförts: bioekvivalensstudie för irbesartan + hydroklortiazid filmdragerade tabletter med 300/25 mg styrka mot EU:s referensprodukt COAPROVEL 300/25 mg filmdragerade tabletter. För AU-generikadokumentationen utfördes senare en bioekvivalensstudie med Alembics irbesartan hydroklortiazid filmdragerade tabletter 300 mg/25 mg mot AU-referensprodukten AVAPRO HCT 300 mg filmdragerade tabletter som hämtats på den australiska marknaden.

Med samma argumentation som tidigare nämnts för irbesartan menar innehavaren av godkännande för försäljning att uppgifterna som erhöles i AU-studien ändå gäller för EU. Efter att ha övervägt argumentationen från innehavarna av godkännande för försäljning bekräftar CHMP sitt yttrande och finner att uppgifterna som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning inte är lämpliga som stöd för läkemedlets positiva nytta-riskförhållande.

- **Begäran om förnyad prövning av levetiracetam och dipyridamol:**

Nya vetenskapliga fakta: Innehavarna av godkännande för försäljning har lämnat in en begäran om biowaiver för levetiracetam och en ny bioekvivalensstudie för dipyridamol. Innehavarna av godkännande för försäljning lämnade inte in tidigare nämnda vetenskapliga fakta före antagandet av det ursprungliga yttrandet.

Såsom anges i artikel 62.1 fjärde stycket i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 32.4 tredje stycket i direktiv 2001/83/EG, får *"förfarandet för förnyad prövning [...] endast gälla punkter i det ursprungliga yttrandet vilka i förväg angetts av sökanden, och får endast baseras på de vetenskapliga fakta som var tillgängliga när kommittén antog det ursprungliga yttrandet."* Därför kan inte dessa vetenskapliga fakta beaktas under den förnyade prövningen.

Positiv inspektion och granskningsbakgrund på platsen för GVK Bio Hyderabad: Innehavarna av godkännande för försäljning menar att eftersom en MHRA-granskning av god klinisk sed av en studie som utfördes på platsen inte kunde identifiera några kritiska eller större överträdelser av god klinisk sed, går det inte att motivera CHMP:s slutsatser att studier som utförts vid GVK Bios industrienhet inte kan användas för att påvisa bioekvivalens. Innehavarna av godkännande för försäljning menar också att de noterar yttrandet om granskningar av god klinisk sed som utförts av GVK Bios kunder (dvs. att dessa granskningar skulle vara undermåliga eftersom de inte identifierade några allvarliga överträdelser av god klinisk sed vid GVK Bios industrienhet). Innehavarna av godkännande för försäljning menar att denna generalisering endast kan motiveras om belägg tillhandahålls om att enskilda granskningar inte har utförts med rätt kvalitet, och att sådana belägg inte har tillhandahållits.

CHMP konstaterar att ett antal granskningar av GVK:s kunder och inspektioner av behöriga myndigheter utfördes vid GVK Bio-Hyderabad under en lång period utan att några kritiska fynd

identifierades. Emellertid anser CHMP att fynden av ANSM under 2014 var allvarliga vad gäller påverkan på studiernas integritet.

Resultaten och kontrollerna av dataintegritet av innehavare av godkännande för försäljning ansågs inte tillräckliga för att överskugga ANSM-inspektionens fynd på platsen för GVK Bio-Hyderabad.

Dessutom sker myndighetsinspektioner i enlighet med ett provtagningsförfarande där specifika delar av en särskild aktivitet undersöks i detalj för att fastställa huruvida dess verksamhet överensstämde med alla relevanta riktlinjer och förordningar. Detta innebär att ett lyckat resultat vid en viss inspektion inte kan tas som garanti för att alla processer sköts på rätt sätt och överensstämmer med god klinisk sed. Det tillåter heller inte att fynden från en tidigare inspektion kan ignoreras.

Slutligen fastställde CHMP att GVK Bio inte lämnade in belägg som visar att problemet var begränsat till en viss period eller vissa kliniska prövningar, personer och kliniska aktiviteter. CHMP fann därför att samtliga bioekvivalensstudier med kliniska aktiviteter som utförts på platsen för GVK Bio i Hyderabad, Indien, efter att GVK Bio startat dessa aktiviteter 2004, betraktas som osäkra som stöd för nytta-riskförhållandet för de läkemedel de relaterar till.

CHMP bekräftar därmed att det inte kan uteslutas bortom alla rimliga tvivel att kritiska överträdelser av god klinisk sed på platsen inte har påverkat integriteten av vetenskapliga fakta från andra bioekvivalensstudier som utförts på platsen, och att studierna därför fortsätter att vara osäkra. CHMP anser att dessa studier inte kan användas för att fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel och därigenom stödja ett generiskt godkännande för försäljning.

- **Begäran om förnyad prövning av nebivolol Neo-Balkanika:**

Innehavaren av godkännande för försäljning menade sig inte ha mottagit det officiella meddelandet om att produkten omfattades av hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31. Därför beaktades informationen som lämnades in vid fasen för den förnyade prövningen för att säkra företagets rätt till försvar.

Neo-Balkanika lämnade in den bioekvivalensstudie (PK-05-035) som redan hade lämnats in under hänskjutningsförfarandet till stöd för godkännanden för försäljning av nebivolol 5 mg tabletter, med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning och samma tillverkare. CHMP hade redan bedömt denna studie och drog slutsatsen att den kan betraktas som acceptabelt bevis för bioekvivalens och att nytta-riskförhållandet för de respektive godkännandena för försäljning kan betraktas som positiva.

Sammanfattningsvis bekräftas bioekvivalens med ett EU-godkänt referensläkemedel, varför slutsatsen kan dras att nytta-riskförhållandet för nebivolol / Neo Balkanika är positivt.

- **Begäran om förnyad prövning av nebivolol Genericon Pharma Austria**

Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in en bioekvivalensstudie för nebivolol under förloppet av den förnyade prövningen. Innehavaren av godkännande för försäljning utövade inte rätten att lämna in tidigare nämnda vetenskapliga fakta för bedömning före antagandet av det ursprungliga yttrandet.

Såsom anges i artikel 62.1 fjärde stycket i förordning (EG) nr 726/2004 och artikel 32.4 tredje stycket i direktiv 2001/83/EG, får *"förfarandet för förnyad prövning [...] endast gälla punkter i det ursprungliga yttrandet vilka i förväg angetts av sökanden, och får endast baseras på de vetenskapliga fakta som var tillgängliga när kommittén antog det ursprungliga yttrandet."* Därför kan inte dessa vetenskapliga fakta beaktas under den förnyade prövningen.

Övergripande slutsats av den förnyade prövningen

Utifrån de samlade tillgängliga uppgifterna, inräknat informationen som lämnades in under det ursprungliga bedömningsförfarandet och de utförliga skälen till förnyad prövning som lades fram av innehavarna av godkännande för försäljning

- drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för nebivolol/Neo Balkanika är positivt, varför nebivolol/Neo Balkanika införs på listan över läkemedel som rekommenderas för upprätthållande av godkännandet för försäljning;
- bekräftade CHMP sin tidigare rekommendation att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalens med EU-referensläkemedlet inte fastställdes.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som berörs av GVK Bio-förfarandet.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data och all information från innehavarna av godkännande för försäljning, liksom information från GVK Bio.
- Kommittén har beaktat skälen till förnyad prövning som lämnats in skriftligen av innehavarna av godkännande för försäljning.
- I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG drog kommittén slutsatsen att uppgifterna till stöd för godkännandet för försäljning är felaktiga och att nytta-riskförhållandet inte är positivt för godkännandena för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som CHMP ansåg inte var tillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet (bilaga IB).
- Vad gäller godkännanden för försäljning av läkemedel i bilaga IA som innehåller bendroflumetiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol och venlafaxin drog kommittén slutsatsen att nytta-riskförhållandet är positivt vid de godkända indikationerna.

I enlighet med artiklar 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CHMP följande:

- a. Att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som CHMP ansåg inte var tillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU-referensläkemedlet (bilaga IB), eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet inte är positivt för godkännandena för försäljning i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

Villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning, i tillämpliga fall, finns i bilaga III.

CHMP rekommenderar därför i samförstånd att godkännandena för försäljning tillfälligt upphävs för läkemedlen i bilaga IB.

Vissa av dessa läkemedel kan av enskilda medlemsstater anses vara av kritisk betydelse baserat på utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet, tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive medlemsstat eller medlemsstater och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas.

Där de relevanta nationella behöriga myndigheterna i medlemsstaterna på grundval av dessa kriterier anser att ett läkemedel är av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet av det eller de berörda godkännandena för försäljning senareläggas med den tid under vilken läkemedlet anses vara av kritisk betydelse. Denna uppskovstid får inte överskrida 24 månader efter kommissionens beslut. Om medlemsstaten eller medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse ska det tillfälliga upphävandet av det eller de berörda godkännandena för försäljning gälla.

För dessa läkemedel som en medlemsstat eller medlemsstater anser vara av kritisk betydelse ska innehavare av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel inom 12 månader efter kommissionens beslut.

- b. Att upprätthålla godkännandena för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har fastställts (bilaga IA) eftersom nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning är positivt.