

Prilog II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za preporuke za zadržavanje i privremeno
oduzimanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Francuska agencija za lijekove (ANSM) provela je pregled u razdoblju od 19. do 23. svibnja 2014. (referenca pregleda GCP-141001-FR) u tvrtci GVK Biosciences Private Limited, poslovni kompleks Swarna Jayanthi, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indija. Za potrebe ovog izvješća, tvrtka GVK Biosciences Private Limited/Clinogent dalje u tekstu naziva se "GVK Bio".

Sljedeći nalazi izneseni su u izvještaju francuske inspekcije od 2. srpnja 2014., na koji je tvrtka GVK Bio odgovorila 18. srpnja 2014. kao i u završnom izvještaju inspekcije, koji je objavljen 21. srpnja 2014.: otkrivene su manipulacije podacima elektrokardiograma (EKG) u svakom od 9 ispitivanja koje je pregledao ANSM. Te manipulacije podacima bacaju sumnju na autentičnost svih drugih kliničkih evidencija ovih devet kliničkih ispitivanja. Stoga je ANSM zaključio da podaci ne udovoljavaju dobroj kliničkoj praksi (DKP-u) te da se ne smatraju pouzdanima za podržavanje zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Manipulacije podacima događale su se u najmanju ruku tijekom razdoblja od srpnja 2008. i 2013. Sustavna priroda manipulacija podacima o EKG-ovima, dugo razdoblje tijekom kojeg su se manipulacije događale, kao i broj uključenih članova osoblja ukazuju na ozbiljne nedostatke u sustavu kvalitete koji se primjenjuje u klinici tvrtke GVK Bio u Hyderabadu. To također ukazuje na nedostatak obuke za DKP, svjesnosti i razumijevanja među članovima osoblja tvrtke GVK Bio, nedostatak njihovog razumijevanja važnosti cjelovitosti podataka i mogućih posljedica njihovih postupaka, kao i manjak pregleda istražitelja nad aktivnostima kliničkog ispitivanja .

Ozbiljnost utvrđenih nedostataka i neusklađenosti s DKP-om u klinici tvrtke u Hyderabadu otvorili su pitanja vezana uz pouzdanost ispitivanja provedenih između 2008. i 2014. na lokaciji gdje je provedena inspekcija, kao i kliničkog dijela svih ostalih ispitivanja bioekvivalencije provedenih prije 2008.

Europska komisija pokrenula je postupak upućivanja u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ dana 4. kolovoza 2014. Od CHMP-a je zatraženo da ocijeni potencijalni učinak nalaza na omjer koristi i rizika lijekova odobrenih na temelju ispitivanja s kliničkim aktivnostima provedenima na mjestu inspekcije. Lijekovi obuhvaćeni ovim postupkom navedeni su u Prilogu I.

Rasprave

Postupak je započeo 25. rujna 2014. Tijekom plenarne sjednice CHMP-a u rujnu 2014. CHMP je usvojio popis pitanja uz CRO kako bi se razjasnilo trebaju li se nalazi ograničiti na razdoblje od 2008. do 2014., na određena klinička ispitivanja i/ili na specifične kliničke aktivnosti na lokaciji u Hyderabadu.

Tijekom sjednice održane u studenom 2014., nakon što je tvrtka GVK Biosciences podnijela odgovore te dostavila informacije u vezi s predmetom koji je razmatrao CHMP 22. listopada 2014., CHMP je zaključio da GVK Biosciences Pvt. Ltd. nije dostavio dokaze koji potvrđuju da je problem ograničen na određeno vrijeme ili određena klinička ispitivanja ili određene pojedince i kliničke aktivnosti. Stoga je CHMP zaključio da se sva ispitivanja bioekvivalencije s kliničkim aktivnostima provedena na lokaciji tvrtke GVK Biosciences Pvt. Ltd. u Hyderabadu, u Indiji, od 2004. kada je GVK Biosciences Pvt. Ltd. započeo te aktivnosti smatraju nepouzdanima da bi potkrijepila omjer koristi i rizika lijekova na koje se odnose. Stoga je CHMP odlučio proširiti predmet pregleda uključujući i ispitivanja provedena između 2004. i 2008. Usvojen je popis pitanja upućen nositeljima odobrenja kako bi se od njih zatražilo da dostave podatke kojima se dokazuje bioekvivalencija njihovih lijekova u odnosu na referentni lijek unutar EU-a.

Nakon što su nositelji odobrenja dostavili svoje odgovore, a odgovori svih nositelja odobrenja primjereno razmotreni, argumenti i dostavljeni podaci klasificirani su u tri kategorije.

- Kategorija 1: Nema novog zahtjeva za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije ili podataka za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a (osim ispitivanja bioekvivalencije provedenih na lokaciji tvrtke GVK Biosciences u Hyderabadu).
- Kategorija 2: Dostavljen je novi zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije
- Kategorija 3: Dostavljeno je novo ispitivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a

Rasprave o prethodno navedenom provedene su tijekom plenarne sjednice CHMP-a u studenom 2014., tijekom koje je CHMP potvrdio prethodno navedenu klasifikaciju.

Razmatranja o svim lijekovima pregledanima u okviru ovog postupka

U slučaju kada bioekvivalencija nije utvrđena, sigurnost i djelotvornost ne mogu se ekstrapolirati iz referentnog lijeka odobrenog unutar EU-a na generički proizvod budući da se bioraspoloživost djelatne tvari može razlikovati između ta dva lijeka. Kada bi bioraspoloživost lijeka bila veća od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to bi dovelo do većeg izlaganja bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što bi moglo prouzročiti povećanu incidenciju ili ozbiljnost nuspojava. Kada bi bioraspoloživost lijeka bila niža od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to bi dovelo do nižeg izlaganja djelatnoj tvari od namjeravanog, što bi moglo prouzročiti smanjenu djelotvornost, odgodu ili čak izostanak terapijske djelotvornosti.

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, omjer rizika i koristi lijeka nije pozitivan u slučaju kada bioekvivalencija nije utvrđena budući da se ne može isključiti mogućnost da bi lijek prouzročio probleme u pogledu sigurne primjene/podnošenja ili djelotvornosti.

Uz dostavljena ispitivanja, neki nositelji odobrenja naglasili su kako su pojedine revizije i inspekcije s pozitivnim ishodom provedene na lokaciji tvrtke GVK Biosciences Pvt. Ltd. u Hyderabadu, Indiji, te su tvrdili da se, u svjetlu navedenoga, ispitivanja bioekvivalencije provedena na lokaciji mogu smatrati dostatnima kako bi podržala odobrenje za stavljanje lijeka u promet. No, uzimajući u obzir prirodu, ozbiljnost i razmjere nalaza o DKP-u utvrđenih tijekom inspekcije ANSM-a u svibnju 2014., ovi argumenti ne potvrđuju da su navedena ispitivanja pouzdana. Uistinu, nijedna od navedenih revizija i inspekcija, uključujući i one koje su provedene na lokaciji nakon nalaza o DKP-u utvrđenih tijekom inspekcije ANSM-a, ne pružaju dovoljnu sigurnost budući da njima možda nisu otkrivene povrede DKP-a čak i ako su prisutne. Stoga CHMP ne može isključiti, izvan svake opravdane sumnje, mogućnost da su ozbiljne povrede DKP-a na lokaciji utjecale na navedena ispitivanja. Stoga je mišljenje CHMP-a da se ispitivanja ne mogu smatrati pouzdanima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a.

Vjerodostojnost rezultata i kontrole cjelovitosti podataka koje su proveli nositelji odobrenja nisu smatrani dostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije na temelju ispitivanja provedenih na lokaciji tvrtke GVK Bio u Hyderabadu i prihvatljivima kao osnova za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Niz nositelja odobrenja također je tvrdilo da podaci o farmakovigilanciji prikupljeni o njihovim lijekovima nisu ukazivali na probleme koji bi se mogli pripisati nepostojanju bioekvivalencije, poput smanjene djelotvornosti ili pogoršanja sigurnosti i podnošljivosti. No, CHMP je mišljenja da izostanak identifikacije bilo kakvog signala farmakovigilancije ne pruža dovoljnu sigurnost budući da se ne može utvrditi da farmakovigilancijske aktivnosti mogu biti dizajnirane kako bi otkrile takav signal.

Pojedini nositelji odobrenja dostavili su rezultate podataka o bioekvivalenciji primjenom lijekova koji nisu referentni lijekovi odobreni unutar EU-a. Sukladno članku 10. Direktive 2001/83/EZ, potrebno je utvrditi bioekvivalenciju u odnosu na referentni lijek unutar EU-a, te se stoga ne može smatrati da prethodno navedena ispitivanja udovoljavaju kriterijima članka 10.

Pojedini nositelji odobrenja dostavili su podatke o bioekvivalenciji iz ispitivanja povezanog s nerazriješenim, negativnim nalazima o DKP-u. CHMP je zaključio da negativni nalazi o DKP-u nisu dopuštali oslanjanje na ta ispitivanja za potrebe utvrđivanja bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek unutar EU-a.

Lijekovi kategorije 1

Kategorija obuhvaća lijekove za koje nositelji odobrenja nisu dostavili nikakav zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije ili ispitivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek unutar EU-a generiran na drugoj lokaciji koja nije tvornica tvrtke GVK Biosciences Pvt. Ltd. u Hyderabadu ili za koje nositelji odobrenja nisu dali odgovor. Bez obzira na navedeno mnogi nositelji odobrenja dostavili su razne izjave vezano uz omjer koristi i rizika za lijekove, kako je opisano u prethodnom dijelu. Ove su izjave pažljivo ocijenjene.

Zaključno, u odsutnosti dokaza bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a, CHMP je zaključio da se ne može utvrditi djelotvornost i sigurna primjena dotičnog lijeka kategorije 1, te da se stoga omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim.

Lijekovi kategorije 2

Ova kategorija obuhvaća lijekove za koje su nositelji odobrenja dostavili zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (odnosno zahtjeve za ispunjavanje kriterija za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencijena temelju sustava kvalifikacije za biofarmaceutike (BCS-ove) kako je opisano u Dodatku III. Smjernica o istraživanju bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98) za utvrđivanje bioekvivalencije za referentni lijek odobren unutar EU-a.

CHMP je zaključio da je zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije prihvatljiv za lijekove navedene u Prilogu I.A koji sadrže levetiracetam, levocetirizin i metoklopramid. Stoga je bioekvivalencija utvrđena, a omjer koristi i rizika za ove lijekove ostaje pozitivan. Slijedom navedenog, CHMP preporuča zadržavanje predmetnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Za preostale lijekove u kategoriji 2 (odnosno lijekove iz Priloga I.B koji sadrže donepezil) izneseni su sljedeći problemi koji isključuju utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a:

- ne može se isključiti apsorpcija kroz usnu šupljinu za orodisperzibilne formulacije
- Razlike u sastavu - testni lijekovi sadrže kritične pomoćne tvari koje mogu utjecati na farmakokinetički profil lijeka (apsorpcija).

U odsutnosti dokaza bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a, ne mogu se utvrditi djelotvornost i sigurnosni profil ovih lijekova, te se stoga omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim. CHMP preporučuje stoga privremeno oduzimanje predmetnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijekovi kategorije 3

Ova kategorija obuhvaća lijekove za koje su nositelji odobrenja dostavili podatke o bioekvivalenciji iz drugih ispitivanja bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a, a ne onog provedenog na lokaciji tvrtke GVK Biosciences Pvt. Ltd. u Hyderabadu, u Indiji.

Za sljedeće lijekove u kategoriji 3 (lijekovi iz Priloga I.A koji sadrže bendroflumetijazid bosentan, feksofenadin, lanzoprazol, nebivolol i venlafaksin), mišljenje je CHMP-a da rezultati iz dostavljenih ispitivanja utvrđuju bioekvivalenciju u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a. Stoga omjer koristi i rizika za ove lijekove ostaje pozitivan. Slijedom navedenog, CHMP preporuča zadržavanje predmetnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Za preostale lijekove u kategoriji 3 (lijekove iz Priloga I.B koji sadrže klindamicin, esomeprazol, fenoksimetilpenicilin, trimetazidin) izneseni su sljedeći problemi koji isključuju utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a:

- nije jasna identičnost testnih lijekova u ispitivanju s odobrenim lijekom (stavljenim u promet).
- Nedostaje potpuno izvješće o ispitivanju za ispitivanje bioekvivalencije; dostavljen je samo sažetak ispitivanja.
- Referentni lijek nema odobrenje za stavljanje u promet unutar EU-a.
- Nedostaje ispitivanje stabilnog stanja modificiranog lijeka stavljenog u promet.
- Nedostaje ispitivanje jedne doze modificiranog lijeka stavljenog u promet.
- Dostavljena je samo sažetak pilot ispitivanja.
- U trenutku ispitivanja istekao je testni lijek.
- Nedostaje potpuni bioanalitički izvještaj.
- Nije prihvatljivo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije za manje jačine budući da nije dostavljena komparativna otopina u skladu sa smjernicama za bioekvivalenciju.

Nastavno na svoju ocjenu, CHMP je zaključio da lijekove koji sadrže Pravastatin treba isključiti iz ovog postupka budući da su izvan obuhvata postupka.

Omjer koristi i rizika

Uzimajući u obzir izvješće o pregledu ANSM-a, dostupne podatke i sve argumente dostavljene u odgovorima nositelja odobrenja, CHMP je zaključio da u odsutnosti dokaza bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a, nije moguće utvrditi djelotvornost, sigurnost i toleranciju predmetnog lijeka.

Uistinu, u slučajevima kada nije utvrđena bioekvivalencija, djelotvornost, sigurnost i tolerancija ne mogu se ekstrapolirati iz referentnog lijeka na generički proizvod budući da se bioraspoloživost djelatne tvari može razlikovati između ta dva lijeka. Kada bi bioraspoloživost lijeka bila veća od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to bi dovelo do većeg izlaganja bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što bi moglo prouzročiti povećanu incidenciju ili ozbiljnost nuspojava. Kada bi bioraspoloživost lijeka bila niža od bioraspoloživosti referentnog lijeka, to bi dovelo do nižeg izlaganja djelatnoj tvari od namjeravanog, što bi moglo prouzročiti smanjenu djelotvornost, odgodu ili čak izostanak terapijske djelotvornosti. S obzirom na ove neizvjesnosti i posljedične potencijalne neizvjesnosti u pogledu djelotvornosti, sigurne primjene i tolerancije, omjer koristi i rizika predmetnih lijekova nije pozitivan.

U skladu s tim, CHMP je usvojio sljedeće zaključke na temelju ocjene odgovora nositelja odobrenja te nakon detaljnog razmatranja svih argumenata koje su dostavili nositelji odobrenja:

- Za lijekove (Prilog I.A) za koje su dostavljena druga ispitivanja bioekvivalencije, a ne ona provedena u lokaciji tvrtke GVK Biosciences u Hyderabadu ili tvrdnje da lijekovi udovoljavaju kriterijima za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije na temelju sustava kvalifikacije za biofarmaceutike (BCS-a) kako je opisano u Dodatku III. Smjernice o istraživanju bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98), te koja je CHMP ocijenio pozitivno (odnosno lijekovi koji sadrže bendroflumetijazid, bosentan, feksofenadin, lansoprazol, evetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol i venlafaksin), mišljenje je CHMP-a kako je bioekvivalencija utvrđena.

Omjer koristi i rizika za lijekove iz Priloga I.A ostaje pozitivan, stoga CHMP preporuča zadržavanje odobrenja za stavljanje tih lijekova u promet.

- S obzirom na lijekove (Prilog I.B) za koje podaci o bioekvivalenciji nisu dostavljeni ili ih CHMP smatra nedostatnima da bi potkrijepili pozitivan omjer koristi i rizika predmetnih lijekova, CHMP je mišljenja da nije utvrđena bioekvivalencija s referentnim lijekom odobrenim unutar EU-a, te je zaključio da su podaci kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni, a omjer koristi i rizika za predmetne lijekove nije pozitivan u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Stoga Odbor preporuča da se ta odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Prilog I. B) trebaju suspendirati osim ako relevantna nacionalna nadležna tijela taj lijek ne smatraju veoma važnim. U slučaju odobrenja za stavljanje u promet lijek(ov)a koji se smatra(ju) veoma važnim, privremeno oduzimanje može se odgoditi u relevantnoj(im) državi(ama) članici(ama) za razdoblje koje neće premašivati dvadeset četiri mjeseca od dana donošenja odluke Komisije. Ukoliko tijekom tog razdoblja država(e) članica(e) zaključe da lijek više nije veoma važan, primjenjuje se privremeno oduzimanje predmetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U slučaju lijekova koje države članice smatraju veoma važnima, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će ispitivanje bioekvivalencije s obzirom na referentni lijek odobren na području EU-a unutar 12 mjeseci nakon odluke Komisije.

Država(e) članica(e) može(gu) zaključiti da je lijek naveden u Prilogu I.B veoma važan na temelju evaluacije potencijalno neudovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost odgovarajućih alternativnih lijekova u dotičnoj(im) državi(ama) članici(ama) i, ako je primjereno, prirodu bolesti koja će se liječiti.

U slučaju odobrenja za stavljanje lijeka u promet preporučenih za privremeno oduzimanje, CHMP zaključio je da se privremeno oduzimanje može ukinuti ako je utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a na temelju ispitivanja bioekvivalencije provedenog u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a.

Postupak ponovne ocjene

Nakon usvajanja mišljenja CHMP-a tijekom sjednice CHMP-a održanje u siječnju 2015, zaprimljen je zahtjev za ponovnim pregledom od strane sljedećih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

U prilog svom zahtjevu za ponovni pregled, nositelji odobrenja dostavili su razloge koji argumentiraju da je omjer koristi i rizika njihovih lijekova koji su predmetom suspenzije od strane MA pozitivan. CHMP razmotrio je i ocijenio je dostavljene razloge.

Niže su navedeni zaključci CHMP-a vezano uz točke navdene u razlozima nositelja odobrenja.

- **Zahtjev za ponovnu ocjenu lijeka Alendronat:**

Važnost terapije alendronatom za bolesnike: Nositelji odobrenja argumentirali su važnost terapije alendronatom u bolesnika i kontinuiranu dostupnost lijeka za očuvanje javnoga zdravstva.

Priznato je da alendronat zauzima važno mjesto u terapiji osteoporoze u postmenopauzi. No, propisivanje suspendiranih MA-ova može se prijaviti drugoj generičkoj ili inovatorskoj marki. Nadalje, nositelji odobrenja osvrnuli su se na mišljenje CHMP-a u kojem je navedeno da pojedine države članice mogu smatrati lijekove kritičnima na temelju ocjene potencijalno neudovoljene medicinske potrebe, razmatrajući dostupnost primjerenih alternativnih lijekova u odnosnoj(im) državi(ama) članici(ama), kako je primjereno, za prirodu bolesti koja će se liječiti. Ako, na temelju tih kriterija, relevantna nacionalna nadležna tijela država članica smatraju da je lijek kritičan, suspenzija predmetnog(ih) odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se odgoditi u razdoblju tijekom kojega se lijek smatra veoma važnim (razdoblje koje ne smije premašiti dvadeset četiri mjeseca od donošenja odluke Komisije).

CHMP je mišljenja da ovaj argument ne nadoknađuje potrebu za utvrđivanjem bioekvivalencije s referentnim lijekom odobrenim u EU-u kako bi se donijeli zaključci o pozitivnom omjeru koristi i rizika dotičnih lijekova.

Sve faze ispitivanja nisu provedene od strane GVK Bio: Za potrebe izvornog podnošenja, nositelj odobrenja proveo je ispitivanje bioekvivalencije koje je usporedilo njegov testni lijek tablete Alendronate Sodium 70 mg s europskim inovatorom, tabletama Fosamax 70 mg u zdravih, odraslih, muških ljudskih subjekata u uvjetima posta. Klinička je faza provedena u GVK Bio, dok su bioanalitička, farmakokinetička i statistička faza ispitivanja provedene od strane drugog CRO-a.

Identificirani su ozbiljni nalazi u kliničkoj lokaciji gdje je provedeno ispitivanje, te u vidu ozbiljnosti identificiranih nedostataka, CHMP nije smatrao pouzdanima podatke prikupljene u kliničkoj lokaciji. Stoga, CHMP je mišljenja da su generirani podaci nepouzdati zbog analize uzorka plazme u drugom CRO ne može se zanemariti činjenica.

CHMP je mišljenja da prethodno dostavljen argument od strane nositelja odobrenja ne zamjenjuje potrebu za utvrđivanjem bioekvivalencije s referentnim lijekom odobrenim na području EU-u kako bi se donio zaključak o pozitivnom omjeru koristi i rizika dotičnih lijekova te se stoga treba odbiti.

Podnošenje novih znanstvenih podataka: Nositelj odobrenja obavijestio je CHMP da su pokrenuli aktivnosti vezane uz novo ispitivanje bioekvivalencije. Informacije su uzete u obzir, no budući da nisu dostavljeni podaci ovog ispitivanja bioekvivalencije u okviru postupka članka 31., iste nisu uzete u obzir prilikom pregleda.

Stoga, nositelj odobrenja mora utvrditi bioekvivalenciju s referentnim lijekom odobrenim u EU-u kako bi se donio zaključak o pozitivnom omjeru koristi i rizika lijeka.

Iskustvo nakon stavljanja u promet: Nositelj odobrenja argumentirao je dugoročno iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet od gotovo sedam godina za formulacije koje sadrže alendronijsku kiselinu.

CHMP je zaključio da podaci o farmakovigilanciji prijavljeni nadležnim tijelima nisu ukazivali na probleme koji bi se mogli pripisati nepostojanju bioekvivalencije, poput smanjene djelotvornosti ili pogoršanja sigurnosti i podnošljivosti. No, CHMP je zaključio da farmakovigilancijsko djelovanje može biti povezano s nedostatkom mogućnosti otkrivanja signala u vezi s djelotvornosti ili sigurnom primjenom i tolerancijom, a nedostatak bilo kakvog signala na području farmakovigilancije ne omogućuje dovoljni stupanj sigurnosti za donošenje zaključaka o pozitivnom omjeru koristi i rizika u odsutnosti dokaza bioekvivalencije s referentnim lijekom odobrenim na području EU-a.

Naposljetku, zaključeno je da se bioekvivalencija generičkog proizvoda treba dokazati u skladu s kriterijem navedenim u članku 10. Direktive 2001/83/EZ i smjernicama o ispitivanju bioekvivalencije.

Uslijed prethodno navedenih razloga, nedostatak dokaza bioekvivalencije se ne može zamijeniti podacima prikupljenima nakon stavljanja lijeka u promet.

- **Zahtjev za ponovnu ocjenu za lijekove Irbesartan i Irbesartan hidroklorotiazid:**

Utvrđeni BE u odnosu na referentni lijek koji nije odobren u EU-u za Irbesartan: Sljedeće ispitivanje bioekvivalencije provedeno je za EU MA dosje za tablete Irbesartan 75, 150 i 300 mg: ispitivanje bioekvivalencije za tablete obložene filom Irbesartan primjenom jačine od 300 mg u usporedbi s referentnim lijekom APROVEL tabletama obloženima filmom od 300 mg koji je odobren u EU-u. Naknadno za potrebe dostavljanja australskog (AU) generičkog dosjea, provedeno je ispitivanje bioekvivalencije primjenom tableta obloženih filmom Irbesartan od 300 mg i AU referentnim lijekom tabletama obloženim filmom AVAPRO 300 mg koje su izvorno pribavljene na australskom tržištu.

Nositelj odobrenja tvrdio je da su podaci prikupljeni u australskom ispitivanju primjenjivi u EU-u. Nadalje, nositelj odobrenja tvrdio je da u čl. 10. Direktive 2001/83/EZ postoji "prostora za tumačenje", te da nije nigdje izričito navedeno da se mora koristiti referentni proizvod odobren u EU-u. Prema nositelju odobrenja, to je samo navedeno u smjernicama o istraživanju bioekvivalencije. Naposljetku, nositelj odobrenja navodi kako bi ponavljanje ispitivanja o bioekvivalenciji rezultiralo potvrđivanjem onoga što je već poznato nositelju odobrenja, odnosno da je testni lijek Irbesartan bioekvivalentan referentnom proizvodu odobrenom u Europskoj uniji. Budući da je to slučaj, dobrovoljci bi nepotrebno bili izloženi lijeku bez jasne potrebe, što nije prihvatljivo s etičkog stajališta.

Utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek jest preduvjet za generičke proizvode odobrene u skladu sa člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ. Ovaj referentni lijek mora biti odobren u EU-u u skladu s EU postupcima opisanim u članku 6. i u skladu s EU zahtjevima definiranim u članku 8. navedene Direktive.

Bez prejudiciranja prethodno navedenog zahtjeva, CHMP je pregledao argumentaciju nositelja odobrenja i zaključio sa znanstvenog stajališta da dostavljenim podacima nije utvrđena identičnost AU i EU referentnih lijekova (primjerice proizvodne lokacije nisu poznate, kvantitativni sastavi nisu poznati).

Dostavljeno ispitivanje ne utvrđuje bioekvivalenciju s referentnim lijekom odobrenim u EU-u. Zaključno, CHMP je bio mišljenja da podaci dostavljeni od strane nositelja odobrenja nisu primjereni kako bi podržali pozitivan omjer koristi i rizika lijeka.

Utvrđeni BE u odnosu na referentni lijek koji nije odobren u EU-u za Irbesartan hidroklorotiazid:

Sljedeće ispitivanje bioekvivalencije provedeno je za EU MA dosje za Irbesartan/hidroklorotiazid od 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg: ispitivanje bioekvivalencije za tablete obložene filmom Irbesartan + hidroklorotiazid primjenom jačine od 300/25 mg u usporedbi s referentnim lijekom COAPROVEL tabletama obloženima filmom od 300/25 mg koji je odobren u EU-u. Naknadno za potrebe dostavljanja australskog (AU) generičkog dosjea, provedeno je ispitivanje bioekvivalencije primjenom tableta obloženih filmom Irbesartan + hidroklorotiazid primjenom jačine od 300/25 mg tvrtke Alembic i AU referentnim lijekom tabletama obloženim filmom AVAPRO HCT 300 mg koje su izvorno pribavljene na australskom tržištu.

Na temelju iste argumentacije kako je prethodno opisano za Irbesartan, nositelj odobrenja tvrdi da su prikupljeni podaci u AU ispitivanju primjenjivi na EU. Nakon razmatranja argumentacije nositelja odobrenja, CHMP je potvrdio svoje mišljenje i zaključio da podaci dostavljeni od strane nositelja odobrenja nisu primjereni kako bi podržali pozitivan omjer koristi i rizika lijeka.

- **Zahtjev za ponovnu ocjenu za lijekove Levetiracetam i Dipyridamole:**

Znanstveni podaci: Nositelji odobrenja dostavili su zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije za levetiracetam i novo ispitivanje bioekvivalencije za dipiridamol. Nositelji odobrenja nisu dostavili prethodno navedene znanstvene podatke prije usvajanja prvotnog mišljenja.

Kako je navedeno u članku 62. stavki 1., točki 4 Uredbe (EZ) br. 726/2004 i članku 32. stavki 4., točki 3 Direktive 2001/83/EZ *"postupak ponovne ocjene može se provoditi samo u točkama mišljenja koje su prvotno identificirane od strane podnositelja zahtjeva/nositelja odobrenja, i mogu se temeljiti samo na znanstvenim podacima dostupnima u trenutku kada je Povjerenstvo usvajalo prvotno mišljenje."* Stoga ovi se znanstveni podaci ne mogu razmotriti tijekom postupka ponovnog pregleda.

Pozitivna inspekcija i povijest revizije na lokaciji tvrtke GVK Bio Hyderabad: Nositelji odobrenja argumentirali su kako se zaključci CHMP-a o nepouzdanosti ispitivanja provedenih u tvornici tvrtke GVK Bio za potrebe dokazivanja bioekvivalencije ne mogu opravdati zbog činjenice da revizijom DKP-a od strane MHRA ispitivanja provedenog na lokaciji nisu identificirane kritične ili manje povrede DKP-a. Nositelji odobrenja su također napomenuli da mišljenje vezano uz revizije DKP provedeno od strane klijenata tvrtke GVK Bio (odnosno implikacije da su ove revizije podstandard jer nisu identificirale ikakve ozbiljne povrede DKL u tvornici tvrtke GVK Bio). Nositelji odobrenja tvrdili su da se ova generalizacija može opravdati samo ako su dostavljeni dokazi da pojedinačne revizije nisu provedene u skladu s odgovarajućim standardom, te da takav dokaz nije dostavljen.

CHMP je potvrdio da je niz revizija klijenata tvrtke GVK i inspekcija od strane nadležnih tijela provedeno u tvrtci GVK Bio-Hyderabad tijekom duljeg vremenskog razdoblja bez identificiranja kritičnih nalaza. No, CHMO je mišljenja da nalazi su prikupljeni od strane ANSM-a u 2014. godini bili ozbiljni u smislu utjecaja na integritet ovih ispitivanja.

Rezultati i kontrole integriteta ovih podataka od strane nositelja odobrenja nisu uzeti u dostatnoj mjeri u obzir da bi se poništili nalazi inspekcije ANSM-a u lokaciji tvrtke GVK Bio-Hyderabad.

Nadalje, inspekcije provedena od strane regulatornih tijela nakon postupka uzrokovanja, tijekom koje su pobliže pregledani specifični dijelovi određenog djelovanja kako bi se utvrdilo je li postupak proveden u skladu sa svim relevantnim smjernicama i propisima. To znači da se uspješan ishod dotične inspekcije ne može uzeti kao garancija da su svi postupci ispravno provedeni i skladu s DKP-om. Niti se mogu zanemariti nalazi prethodnih inspekcija.

Naposljetku, CHMP je utvrdio da tvrtka GVK Bio nije dostavila dokaze kojima se potvrđuje da je problem ograničen na specifično razdoblje ili određeno kliničko ispitivanje ili određene pojedince i kliničke aktivnosti. Stoga je CHMP zaključio da se sva ispitivanja bioekvivalencije s kliničkim aktivnostima provedena na lokaciji tvrtke GVK Biosciences Pvt. Ltd. u Hyderabadu, u Indiji, od 2004. smatraju nepouzdanima da bi potkrijepila omjer koristi i rizika lijekova na koje se odnose.

Stoga CHMP potvrđuje da ne može isključiti bez opravdane sumnje da kritične povrede DKP-a na lokaciji nisu utjecale na integritet znanstvenih podataka drugih ispitivanja bioekvivalencije provedenih na lokaciji, te da ispitivanja stoga ostaju nepouzdana. CHMP je mišljenja da se ova ispitivanja ne mogu koristiti za potrebe utvrđivanja bioekvivalencije s referentni lijekom na području EU-a, te posljedično ni u prilog generičkom odobrenju za stavljanje lijeka u promet.

- **Zahtjev za ponovnu ocjenu lijeka Nebivolol Neo-Balkanika:**

Nositelj odobrenja je tvrdio da nije primio službenu obavijest o uključivanje lijeka u postupak upućivanja u skladu sa člankom 31. Stoga su informacije dostavljene u fazi ponovne ocjene uzete u obzir kako bi se poštivalo pravo na obranu tvrtke.

Tvrtka Neo-Balkanika dostavila je ispitivanje bioekvivalencije (PK-05-035) koje je već dostavljeno tijekom postupka upućivanja u prilog odobrenja za stavljanje lijeka u promet za tablete Nebivolol od 5 mg, s istim kvantitativnim i kvalitativnim sastavom i istim proizvođačima. CHMP je već ocijenio ovo ispitivanje i zaključio je da se može smatrati prihvatljivim dokazom bioekvivalencije, te da se stoga omjer koristi i rizika dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet može smatrati pozitivnim.

Zaključno, bioekvivalencija s referentnim lijekom odobrenim u EU-u je potvrđena te se stoga može zaključiti da je omjer koristi i rizika za lijek Nebivolol / Neo Balkanika pozitivan.

- **Zahtjev za ponovnu ocjenu lijeka Nebivolol Genericon Pharma Austria**

Nositelj odobrenja dostavio je ispitivanje bioekvivalencije za Nebivolol tijekom postupka ponovnog ispitivanja. Nositelj odobrenja nije ostvario svoje pravo da dostavi prethodno navedene znanstvene podatke za ocjenu prije usvajanja prvotnog mišljenja.

Kako je navedeno u članku 62. stavki 1., točki 4 Uredbe (EZ) br. 726/2004 i članku 32. stavki 4., točki 3 Direktive 2001/83/EZ *"postupak ponovne ocjene može se provoditi samo u točkama mišljenja koje su prvotno identificirane od strane podnositelja zahtjeva/nositelja odobrenja, i mogu se temeljiti samo na znanstvenim podacima dostupnima u trenutku kada je Povjerenstvo usvajalo prvotno mišljenje."* Stoga ovi se znanstveni podaci ne mogu razmotriti tijekom postupka ponovnog pregleda.

- **Cjelokupni zaključak nakon ponovne ocjene**

Na temelju ukupnosti dostupnih podataka, uključujući i informacije dostavljene tijekom postupka izvorne ocjene i detaljnih razloga za ponovnu ocjenu koje je su naveli nositelji odobrenja, CHMP je:

- zaključio da je omjer koristi i rizika lijeka Nebivolol/Neo Balkanika pozitivan, te se stoga lijek Nebivolol/Neo Balkanika uvrštava u popis lijekova preporučenih za održavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet;
- potvrdio prethodnu preporuku za suspenziju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove za koje nije utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ za predmetne lijekove obuhvaćene postupkom tvrtke GVK Bio;
- Odbor je pregledao sve dostupne podatke i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja, kao i informacije koje je dostavila tvrtka GVK Bio;
- Odbor je razmatrao temelje za ponovnu procjenu koje je osigurao nositelj odobrenja napismeno;
- Odbor je donio zaključak u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ da su podaci kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni te da omjer koristi i rizika nije pozitivan za odobrenja za stavljanje u promet lijekova za koje podaci o bioekvivalenciji ili opravdanje nisu dostavljeni ili ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a (Prilog I.B);
- U slučaju odobrenja za stavljanje u promet lijekova iz Priloga I.A koji sadrže bendroflumetijazid, bosentan, feksofenadin, lansoprazol, evetiracetam, levocetirizin, metoklopramid, nebivolol i venlafaksin, Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika pozitivan u odobrenim indikacijama.

Stoga, u skladu s člankom 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporuča:

- a. Privremeno oduzimanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za koje nisu dostavljeni podaci ili opravdanja bioekvivalencije ili ih je CHMP smatrao nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a (Prilog I.B) budući da su podaci koji potkrepljuju odobrenja za stavljanje lijeka u promet netočni te da omjer koristi i rizika kod ovih odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije pozitivan u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Uvjet za ukidanje privremenog oduzimanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ovisno o primjeni, naveden je u Dodatku III.

Stoga CHMP konsenzusom preporuča privremeno oduzimanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove navedene u Prilogu I.B.

Pojedinačne države članice mogu neke od navedenih proizvoda smatrati veoma važnima na temelju evaluacije potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost primjerenih alternativnih lijekova u dotičnoj(im) državi(ama) članici(ama) i, prema potrebi, prirodu bolesti koja će se liječiti.

Ako, na temelju tih kriterija, relevantna nacionalna nadležna tijela država članica smatraju da je lijek veoma važan, privremeno oduzimanje predmetnog(ih) odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se odgoditi u razdoblju tijekom kojega se lijek smatra veoma važnim. Ovo razdoblje odgode ne smije premašivati dvadeset četiri mjeseca od donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država(e) članica(e) zaključe da lijek više nije veoma važan, primijenit će se privremeno oduzimanje predmetnog(ih) odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Za lijekove koje država(e) članica smatra veoma važnima, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni proizvod odobren unutar EU-a unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije.

- b. Zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove za koje je bioekvivalencija utvrđena u odnosu na referentni lijek odobren unutar EU-a (Prilog I.A) budući da je omjer koristi i rizika lijeka kod tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet pozitivan.