

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
fenntartására és felfüggesztésére vonatkozó javaslatok indoklása**

Tudományos következtetések

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A francia gyógyszerügynökség (ANSM) 2014. május 19–23-án ellenőrzést végzett (az ellenőrzés referenciaszáma: GCP-141001-FR) a GVK Biosciences Private Limited vállalatnál (Swarna Jayanthi commercial complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India). Ezen jelentés céljaira a GVK Biosciences Private Limited/Clinogent vállalatra a továbbiakban „GVK Bio” néven fogunk hivatkozni.

Az alábbi eredményekről a 2014. július 2-i francia vizsgálati jelentésben számoltak be – amelyre a GVK Bio 2014. július 18-án válaszolt –, valamint a vizsgálati zárójelentésben, amelyet 2014. július 21-én bocsátottak ki: az ANSM által ellenőrzött kilenc vizsgálat mindegyikében kimutatták az elektrokardiogram-adatok (EKG-k) manipulálását. Ezek az adatmanipulációk kételyeket támasztanak az ebből a kilenc klinikai vizsgálatból származó minden más klinikai feljegyzés hitelességét illetően. Ezért az ANSM úgy ítélte meg, hogy ezek nem felelnek meg a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP), és nem tekinthetők megbízhatónak forgalomba hozatali engedélyek iránti kérelmek (MAA-k) támogatásához. Az adatmanipulációk legkésőbb 2008 júliusában kezdődtek, és legalább 2013-ig tartottak. Az EKG-adatok manipulálásának szisztematikussága, a hosszú időtartam, amelynek során ezekre sor került, valamint az érintett munkatársak nagy száma kritikus fontosságú hiányosságokra derít fényt a GVK Bio hyderabadi klinikája érvényben lévő minőségbiztosítási rendszerében. A GVK Bio munkatársai GCP-oktatásának, valamint a munkatársak által történő megismerésnek és megértésnek a hiányát, az adatintegritás fontossága, valamint tetteik lehetséges következményei megértésének hiányát, továbbá a klinikai vizsgálattal kapcsolatos tevékenységeknek a vizsgálatot végző személyek általi felülvizsgálata hiányát is kimutatták.

Az azonosított hiányosságok súlyossága és a GCP-nek való megfelelés hiánya a GVK Bio hyderabadi klinikáján kérdéseket vet fel a 2008. és 2014. között végzett vizsgálatok megbízhatóságát illetően az ellenőrzött telephelyen, valamint minden más, 2008. előtt végzett bioekvivalencia-vizsgálat klinikai részét illetően.

Az Európai Bizottság 2014. augusztus 4-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztést kezdeményezett. A CHMP-t felkérték arra, hogy értékelje az eredmények potenciális hatását az azon vizsgálatok alapján engedélyezett készítmények előny-kockázat profiljára, amelyekhez kapcsolódóan a klinikai tevékenységeket az ellenőrzés helyén végezték. Az érintett készítmények felsorolása az I. mellékletben található.

Megbeszélések

Az eljárás 2014. szeptember 25-én kezdődött. A CHMP 2014. szeptemberi plenáris ülésén elfogadott egy LoQ-t a CRO-hoz annak tisztázására, hogy az eredményeket a 2008–2014. közötti időszakra, a specifikus klinikai vizsgálatokra és/vagy a hyderabadi telephelyen végzett specifikus klinikai tevékenységekre korlátozzák-e.

A 2014. novemberi ülés során, miután a GVK Biosciences benyújtotta a válaszait, valamint biztosította az ügyhöz kapcsolódó információkat a CHMP előtt 2014. október 22-én, a CHMP megállapította, hogy a GVK Biosciences Pvt. Ltd nem szolgáltatott bizonyítékot annak igazolására, hogy a probléma egy adott időszakra, adott klinikai vizsgálatokra, vagy adott személyekre és klinikai tevékenységekre korlátozódik. A CHMP ezért azt a következtetésre jutott, hogy minden olyan bioekvivalencia-vizsgálat, amelynek a klinikai tevékenységeit a GVK Biosciences Pvt. Ltd. hyderabadi (India) telephelyén végezték – miután a GVK Biosciences Pvt. Ltd. ezeket a tevékenységeket 2004-ben kezdte –, megbízhatatlannak tekintendő az adott készítmények előny-kockázat profilja tekintetében. A CHMP ezért úgy döntött, hogy kiterjeszti

a felülvizsgálat hatályát a 2004. és 2008. között végzett vizsgálatokra is. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak szóló kérdéssort fogadtak el, amelyben szükség szerint adatok benyújtására kérték őket készítményeik biológiai egyenértékűségének bizonyítására az uniós referenciakészítménnyel szemben.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai válaszainak benyújtását követően, és miközben kellő figyelmet fordítottak minden, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjaitól származó válaszra, a biztosított érveket és az adatokat három kategóriába sorolták be.

- 1. kategória: A biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre vonatkozóan vagy a biológiai egyenértékűség megállapítására vonatkozóan az uniós referenciakészítménnyel szemben nincs új kérelem (a GVK Biosciences hyderabadi telephelyén végzett BE vizsgálatokon kívül);
- 2. kategória: A biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre vonatkozóan új kérelmet nyújtottak be;
- 3. kategória: Új vizsgálatot nyújtottak be a biológiai egyenértékűség megállapítására vonatkozóan az uniós referenciakészítménnyel szemben.

A fentiekkel kapcsolatos megbeszélések a CHMP 2014. decemberi plenáris ülésén zajlottak le, amelynek során a CHMP jóváhagyta a fent említett besorolást.

Az eljárás keretében felülvizsgált összes készítményre vonatkozó megfontolások

Amikor a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a biztonságosságot és a hatékonyságot nem lehet extrapolálni az uniós referenciakészítményről a generikus készítményre, mivel a két készítmény hatóanyagának biológiai hasznosulása különbözhet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása magasabb volt, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál nagyobb expozícióját eredményezte a hatóanyaggal, amely potenciálisan a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságának és súlyosságának növekedéséhez vezethet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása alacsonyabb volt, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál alacsonyabb expozícióját eredményezte a hatóanyaggal, amely potenciálisan a hatékonyság csökkenéséhez, a terápiás hatásosság megkérdéséhez vagy akár hiányához vezethet.

A fentieket figyelembe véve: amikor a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a készítmény előny-kockázat profilja nem pozitív, mivel nem zárható ki a biztonságossági/tolerálhatósági vagy hatékonysági problémák következményként történő jelentkezése.

A benyújtott vizsgálatokon felül a forgalomba hozatali engedélyek néhány jogosultja kiemelte, hogy a GVK Biosciences Pvt. Ltd. hyderabadi (India) létesítményében végeztek néhány pozitív eredményű felülvizsgálatot és ellenőrzést, és amellet érveltek, hogy – erre tekintettel – a helyszínen végzett bioekvivalencia-vizsgálatok elégséges hivatkozási alapot jelentenek a forgalomba hozatali engedély támogatására. Azonban az ANSM 2014. májusi ellenőrzésében azonosított GCP eredmények természetét, súlyosságát és kiterjedését figyelembe véve ezek az érvek nem bizonyítják azt, hogy ezekre a vizsgálatokra lehet hivatkozni. Ténylegesen bármely említett felülvizsgálat és ellenőrzés, ideértve azokat, amelyeket a telephelyen azóta végeztek, hogy az ANSM ellenőrzése a GCP-re vonatkozó eredményeket találta, nem ad elég megnyugvást, mivel előfordulhatott, hogy nem észlelték a GCP súlyos megsértéseit, még azok megtörténte esetén sem. Ennélfogva a CHMP nem zárhatja ki kétséget kizáróan, hogy a GCP-nek a telephelyen történt kritikus megsértése befolyásolta az említett vizsgálatokat. Ezért a CHMP-nek az a véleménye, hogy a vizsgálatok nem jelentenek hivatkozási alapot a biológiai egyenértékűség megállapítására az uniós referenciakészítménnyel szemben.

Az eredmények valószínűségét és az adatok integritásának a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai általi ellenőrzéseit nem tartották elégségesnek a biológiai egyenértékűségnek a GVK Bio hyderabadi telephelyén végzett vizsgálatok alapján történő megállapításához, és ezért nem tartották elfogadhatónak a forgalomba hozatali engedély alapjaként.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai közül számosan azzal is érveltek, hogy a készítményeikre vonatkozóan gyűjtött farmakovigilanciái adatok nem mutattak olyan problémát, amely a biológiai egyenértékűség hiányának tulajdonítható, például a csökkent hatékonyságnak és a rosszabb biztonságosságnak és tolerálhatóságnak. A CHMP azonban azon a véleményen van, hogy bármely farmakovigilanciái jel azonosításának hiánya nem nyújt elegendő megnyugvást, mert nem állapították meg, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek alkalmasak lehetnek az ilyen jelek észlelésére.

A forgalomba hozatali engedélyek néhány jogosultja nem uniós referenciakészítmények alkalmazásával kapott biológiai egyenértékűségi adatokból származó eredményeket nyújtott be. A 2001/83/EK irányelv 10. cikke szerint az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűséget meg kell állapítani, és ezért nem tekinthető úgy, hogy a fent említett vizsgálatok teljesítik a 10. cikk kritériumait.

A forgalomba hozatali engedélyek néhány jogosultja megoldatlan, kritikus GCP eredményekkel kapcsolatos vizsgálatból származó biológiai egyenértékűségi adatokat nyújtott be. Ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a kritikus GCP eredmények nem teszik lehetővé azt, hogy ezek a vizsgálatok hivatkozási alapul szolgáljanak a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referenciakészítménnyel szemben.

Az 1. kategória készítményei

A kategóriába azok a készítmények tartoznak, amelyekre vonatkozóan a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai nem nyújtottak be biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre vonatkozó kérelmet vagy olyan bioekvivalencia-vizsgálatot az uniós referenciakészítménnyel szemben, amelyet nem a GVK Biosciences Pvt. Ltd. hyderabadi (India) létesítményében végeztek, vagy amikor a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai nem válaszoltak. Mindamellet a forgalomba hozatali engedélyek több jogosultja nyújtott be egyéb nyilatkozatokat a készítmények előny-kockázat profiljára vonatkozóan, amint azt az előző részben ismertettük. Ezeket a nyilatkozatokat gondosan kiértékeltek.

Összefoglalva, az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűség bizonyítása hiányában a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az érintett 1. kategóriába tartozó készítmények hatékonysága és biztonságossága nem állapítható meg, és ezért az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak.

A 2. kategória készítményei

Ebbe a kategóriába azok a készítmények tartoznak, amelyekre vonatkozóan a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre vonatkozó kérelmet nyújtottak be (azaz egy biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszeren (BCS-en) alapuló, a biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség kritériumainak teljesítésére vonatkozó igénybejelentést, A biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatás (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III. függelékében leírtaknak megfelelően) a biológiai egyenértékűség megállapítására egy uniós referenciakészítménnyel szemben.

Az IA mellékletben található, levetiracetámot, levocetirizint és metoklopramidot tartalmazó készítményekre vonatkozóan a CHMP úgy véli, hogy a biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre

vonatkozó kérelem elfogadható. A biológiai egyenértékűség ezért megállapítást nyer, és az előny-kockázat profil ezekre a készítményekre vonatkozóan pozitív marad. A CHMP ezért javasolja az érintett forgalomba hozatali engedélyek fenntartását.

A 2. kategória fennmaradó készítményeire (azaz az IB mellékletben található, donepezilt tartalmazó készítményekre) vonatkozóan az alábbi, a biológiai egyenértékűségnek egy uniós referenciakészítménnyel szembeni megállapítását kizáró problémák vetődtek fel:

- A szájüregben történő felszívódás egy szájban diszpergálódó készítmény esetében nem zárható ki;
- Összetételbeli különbségek – a vizsgálati készítmény kritikus fontosságú segédanyagokat tartalmaz, amelyek befolyásolhatják a készítmény farmakokinetikai profilját (felszívódás).

Az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűség bizonyítása hiányában ezeknek a készítményeknek a hatékonysága és biztonságossága nem állapítható meg, és ezért az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak. A CHMP ezért javasolja az érintett forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését.

A 3. kategória készítményei

Ebbe a kategóriába azok a készítmények tartoznak, amelyekre vonatkozóan a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai más bioekvivalencia-vizsgálatokból származó adatokat nyújtottak be az uniós referenciakészítménnyel szemben, nem a GVK Biosciences Pvt. Ltd. hyderabadi (India) telephelyén végzett vizsgálatból származókat.

A 3. kategóriába tartozó alábbi készítményeket illetően (az IA mellékletben található, bendroflumetiazidot, bozentánt, fexofenadint, lanzoprazolt, nevibololt és venlafaxint tartalmazó készítmények) a CHMP-nek az a véleménye, hogy a benyújtott vizsgálatok eredményei alkalmasak a biológiai egyenértékűség megállapítására az uniós referenciakészítménnyel szemben. Az előny-kockázat profil ezekre a készítményekre vonatkozóan ezért pozitív marad. A CHMP ezért javasolja az érintett forgalomba hozatali engedélyek fenntartását.

A 3. kategória fennmaradó készítményeire (az IB mellékletben található, klindamicint, ezomeprazolt, fenoximetilpenicillint, trimetazidint tartalmazó készítményekre) vonatkozóan a biológiai egyenértékűségnek egy uniós referenciakészítménnyel szembeni megállapítását kizáró problémák közé az alábbiak tartoznak:

- A vizsgálatban tanulmányozott vizsgálati készítmény azonossága az engedélyezett (forgalmazott) készítménnyel nem világos.
- A bioekvivalencia-vizsgálat teljes vizsgálati jelentése hiányzik, csak egy vizsgálati szinopszist nyújtottak be.
- A referenciakészítmény nincs engedélyezve az EU-ban.
- Hiányzik a módosított hatóanyagleadású készítményekre vonatkozó, egyensúlyi állapot (steady state) vizsgálat.
- Hiányzik a módosított hatóanyagleadású készítményekre vonatkozó, egyszeri dózissal végzett vizsgálat.
- Csak egy kísérleti vizsgálat szinopszist nyújtottak be.
- A vizsgálati készítmény a vizsgálat idején a lejárat dátumon túli volt.
- Hiányzik a teljes bioanalitikai jelentés.
- A biológiai vizsgálatok végzése alóli mentesség egy alacsonyabb hatáserelességre vonatkozóan nem fogadható el, mivel nem nyújtottak be a bioekvivalencia-vizsgálatról szóló irányutatásnak megfelelő komparatív oldódást.

Az értékelésre hivatkozva a CHMP megállapította, hogy a pravasztatint tartalmazó készítményeket ki kell zárni az eljárásból, valamint az eljárás hatálya alól.

Előny-kockázat profil

Figyelembe véve az ANSM ellenőrzésről szóló jelentést, a rendelkezésre álló adatokat, valamint minden, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak válaszaiban szereplő érvet, a CHMP 2015. januári plenáris ülésén arra a következtetésre jutott, hogy az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűség bizonyítása hiányában az érintett készítmény hatékonysága, biztonságossága és tolerálhatósága nem állapítható meg.

Ténylegesen amikor a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a hatékonyságot, a biztonságosságot és a tolerálhatóságot nem lehet extrapolálni a referenciakészítményről a generikus

készítményre, mivel a két készítmény hatóanyagának biológiai hasznosulása különbözhet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása magasabb volt, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál nagyobb expozícióját eredményezte a hatóanyaggal, amely potenciálisan a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságának és súlyosságának növekedéséhez vezethet. Ha a készítmény biológiai hasznosulása alacsonyabb volt, mint a referenciakészítmény biológiai hasznosulása, az a betegeknek a szándékoltnál alacsonyabb expozícióját eredményezte a hatóanyaggal, amely potenciálisan a hatékonyság csökkenéséhez, a terápiás hatásosság megkérdéséhez vagy akár hiányához vezethet. Ezeknek a bizonytalanságoknak és az ebből következő, hatékonyságra, biztonságosságra és tolerálhatóságra vonatkozó potenciális aggályoknak a fényében az érintett készítmény előny-kockázat profilja nem pozitív.

Az alábbi következtetéseket a CHMP ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai válasainak értékelése alapján, valamint a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által bemutatott összes érvre kellő figyelmet fordítva fogadta el:

- Azon készítményeket illetően (IA melléklet), amelyekre vonatkozóan más, nem a GVK Biosciences hyderabadi telephelyén végzett bioekvivalencia-vizsgálat(oka)t nyújtottak be, valamint amelyeket a CHMP kiértékelte és pozitívnak ítélt, vagy amelyekre vonatkozóan igénybejelentéseket nyújtottak be azt illetően, hogy a készítmények teljesítik a kritériumait egy biológiai gyógyszerészeti osztályozási rendszeren (BCS-en) alapuló, a biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességnek, A biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatás (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III. függelékében leírtaknak megfelelően, és amelyeket a CHMP szintén kiértékelte és pozitívnak ítélt (azaz a bendroflumetiazidot, bozentánt, fexofenadint, lanzoprazolt, levetiracetámot, levocetirizint, metoklopramidot, nevimololt és venlafaxint tartalmazó készítmények), a CHMP-nek az a véleménye, hogy a biológiai egyenértékűség megállapításra került.

Az IA mellékletben található készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad, és a CHMP ezért javasolja az érintett forgalomba hozatali engedélyek fenntartását.

- Azon készítményeket illetően (IB melléklet), amelyekre vonatkozóan a biológiai egyenértékűség adatait nem nyújtották be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek az érintett készítmények pozitív előny-kockázat profiljának támogatásához, a CHMP-nek az a véleménye, hogy a biológiai egyenértékűség egy uniós referenciakészítménnyel nem került megállapításra, és ezért arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedélyt támogató jellemzők hibásak, és a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében az érintett készítmény előny-kockázat profilja nem pozitív.

A bizottság ezért azt javasolja, hogy ezeket a forgalomba hozatali engedélyeket (IB melléklet) függesszék fel, kivéve ha a készítményt a releváns nemzeti illetékes hatóságok kritikus fontosságúnak tartják. Kritikus fontosságúnak tekintett készítmény forgalomba hozatali engedélyét (engedélyeit) illetően a felfüggesztés a releváns tagállam(ok)ban elhalasztható egy, a bizottság döntésétől számított huszonnégy hónapot meg nem haladó időszakkal. Amennyiben ez alatt az időszak alatt a tagállam(ok) már nem tartják az adott készítményt kritikus fontosságúnak, az érintett forgalomba hozatali engedélyt fel kell függeszteni.

Ezeket a tagállamok által kritikus fontosságúnak tekintett készítményeket illetően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk egy, az uniós referenciakészítménnyel szemben végzett bioekvivalencia-vizsgálatot a bizottság döntésétől számított tizenkét hónapon belül.

Az IB mellékletben található készítményt a tagállam(ok) a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján tekinthetik kritikus fontosságúnak, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét.

A felfüggesztésre javasolt forgalomba hozatali engedélyeket illetően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a felfüggesztés akkor szüntethető meg, amikor a biológiai egyenértékűség megállapítása egy uniós referenciakészítményhez viszonyítva egy olyan bioekvivalencia-vizsgálaton alapul, amelyet az uniós referenciakészítménnyel szemben végeztek.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP véleményének a 2015. januári CHMP-ülésen történt elfogadását követően a forgalomba hozatali engedélyek alábbi jogosultjai nyújtottak be felülvizsgálati kérelmet:

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

Felülvizsgálati kérelmük támogatására a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai indoklást nyújtottak be annak megokolására, hogy a forgalomba hozatali engedély felfüggesztése által érintett készítményeik előny-kockázat profilja pozitív. A CHMP a benyújtott indoklást figyelembe vette és értékelte.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának indoklásában szereplő pontokra vonatkozóan a CHMP által levont következtetések az alábbiakban találhatók.

- **Az Alendronate felülvizsgálatára vonatkozó kérelem:**

Az alendronát-terápia jelentősége a betegek számára: A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai az alendronát-terápia jelentősége mellett érveltek a betegek számára, valamint a gyógyszer folyamatos elérhetősége mellett a közegészség védelme érdekében.

Elismert tény, hogy az alendronát fontos helyet foglal el a posztmenopauzális osteoporózis kezelésében. A felfüggesztett forgalomba hozatali engedélyek receptjét azonban egy másik generikus gyógyszernél vagy innovatív márkánál is lehet jelenteni. Ezenkívül hivatkozás történik a CHMP véleményére, amelyben azt állítják, hogy a tagállamok a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthetnek készítményeket, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét. Amikor ezen kritériumok alapján a tagállamok releváns nemzeti illetékes hatóságai arra a véleményre jutnak, hogy egy készítmény kritikus fontosságú, az érintett forgalomba hozatali engedély(ek) felfüggesztése elhalasztható azzal az időszakkal, amelyre vonatkozóan a készítményt kritikus fontosságúnak tartják (a bizottság döntésétől számított huszonnégy hónapot meg nem haladó időszakkal).

A CHMP azon a véleményen van, hogy ez az érv nem helyettesíti a biológiai egyenértékűség megállapításának szükségességét az uniós referenciakészítménnyel szemben annak érdekében, hogy az érintett készítmény pozitív előny-kockázat profiljára vonatkozó következtetést lehessen levonni.

A vizsgálatnak nem minden fázisát végezték a GVK Bio-nál: Az eredeti beadvány esetében a forgalomba hozatali engedély jogosultja bioekvivalencia-vizsgálatot végzett, amely összehasonlította a Nátrium-alendronát 70 mg tabletta vizsgálati készítményét az európai innovatív készítménnyel, a Fosamax 70 mg tablettával egészséges, felnőtt férfiakkal, éhomi körülmények között. A klinikai fázist a GVK Bio-nál végezték; a vizsgálat bioanalitikai, farmakokinetikai és statisztikai fázisait egy másik szerződéses kutatószervezet (CRO) végezte.

A vizsgálat végzésének klinikai helyszínén súlyos eredményeket azonosítottak, és az azonosított hiányosságok súlyosságára tekintettel a klinikai helyszínen nyert adatokat a CHMP nem tartja megbízhatónak. Ezért a CHMP-nek az a véleménye, hogy a plazmamintáknak egy másik CRO-nál történő elemzése nem írhatja felül azt a tényt, hogy a nyert adatok nem megbízhatóak.

A CHMP azon a véleményen van, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott fenti érv nem helyettesíti a biológiai egyenértékűség megállapításának szükségességét az uniós referenciakészítménnyel szemben annak érdekében, hogy az érintett készítmény pozitív előny-kockázat profiljára vonatkozó következtetést lehessen levonni.

Új tudományos adatok benyújtása: A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai úgy tájékoztatták a CHMP-t, hogy különböző tevékenységeket kezdeményeztek egy új bioekvivalencia-vizsgálat érdekében. Az információt feljegyezték, de mivel a jelen bioekvivalencia-vizsgálat adatait nem nyújtották be a 31. cikk szerinti eljárásban, azokat nem vették figyelembe a felülvizsgálatban.

Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbra is igényli a biológiai egyenértékűség megállapítását az uniós referenciakészítménnyel szemben annak érdekében, hogy a készítmény pozitív előny-kockázat profiljára vonatkozó következtetést lehessen levonni.

A forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok: A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alendronsav-tartalmú készítményekkel a forgalmazás során nyert hosszú távú, közel hét éves tapasztalattal érvelt.

A CHMP megállapította, hogy az illetékes hatóságoknak jelentett farmakovigilanciái adatok nem mutattak olyan problémát, amely a biológiai egyenértékűség hiányának tulajdonítható, például a csökkent hatékonyságnak és a rosszabb biztonságosságnak és tolerálhatóságnak. A CHMP azonban azon a véleményen van, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek valószínűleg nem lehettek képesek a hatékonyságra, a biztonságosságra és a tolerálhatóságra vonatkozó jel észlelésére, és a farmakovigilanciái jelek hiánya nem elég megnyugtató a pozitív előny-kockázat profilra vonatkozó következtetés levonásához, mivel nem bizonyított a biológiai egyenértékűség az uniós referenciakészítménnyel szemben.

Végül megállapították, hogy a generikus készítmények biológiai egyenértékűségét a 2001/83/EK irányelv 10. cikkében foglalt kritériumokkal, valamint a biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatással összhangban kell bizonyítani.

Fenti okokból a biológiai egyenértékűség hiánya nem helyettesíthető a forgalmazás során nyert tapasztalati adatokkal.

- **Az Irbesartan és az Irbesartan-hidroklorotiazid felülvizsgálatára vonatkozó kérelem:**

Az Irbesartannak az EU-n kívüli referenciakészítménnyel szemben megállapított biológiai egyenértékűsége: Az Irbesartan 75, 150 és 300 mg-os tablettára vonatkozó EU-s forgalomba hozatali engedélyének dossziéja számára a következő bioekvivalencia-vizsgálatot végezték el: bioekvivalencia-vizsgálat a 300 mg-os hatáserősségű Irbesartan filmtablettára vonatkozóan az EU-s referenciakészítménnyel, az APROVEL 300 mg-os filmtablettával szemben. Ezt követően az ausztrál (AU) generikus dosszié benyújtásához 300 mg-os Irbesartan filmtabletta alkalmazásával bioekvivalencia-vizsgálatot végeztek az AU referenciakészítménnyel, az ausztrál piacról származó AVAPRO 300 mg-os filmtablettával szemben.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának állítása szerint az AU vizsgálatból származó adatok az EU-ra is érvényesek. Ezenkívül a forgalomba hozatali engedély jogosultjának állítása szerint a 2001/83/EK irányelv 10. cikke tág teret enged az értelmezésnek, és nincs kifejezetten megemlítve, hogy az EU-s referenciakészítményt kell alkalmazni. A forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint ezt csak a

biológiai egyenértékűség vizsgálatáról szóló iránymutatás említi. Végül a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állítja, hogy a bioekvivalencia-vizsgálat megismétlése eredményeként megerősítésre kerül az, amit a forgalomba hozatali engedély jogosultja már tud, azaz hogy az Irbesartan tesztkészítmény biológiailag egyenértékű az EU-s referenciakészítménnyel. Ilyen esetben az önkénteseket szükségtelenül, egyértelmű igény nélkül teszik ki egy gyógyszer hatásának, ami etikai szempontból elfogadhatatlan.

A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerint engedélyezett generikus készítmények esetében a biológiai egyenértékűségnek a referenciakészítménnyel szembeni megállapítása előfeltétel. Ezt a referenciakészítményt a 6. cikkben ismertetett EU-s eljárások keretében, valamint az említett irányelv 8. cikkében meghatározott EU-s követelményekkel összhangban kell engedélyezni az EU-ban.

A CHMP a fenti követelmény sérelme nélkül felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának érvelését, és tudományos szempontból úgy vélte, hogy a benyújtott adatok alapján nem lehet megállapítani, hogy az AU és az EU-s referenciakészítmények azonosak (pl. a gyártási telephelyek ismeretlenek, a mennyiségi összetételek ismeretlenek).

A benyújtott vizsgálat nem állapítja meg a biológiai egyenértékűséget az EU-ban engedélyezett referenciakészítménnyel. Következésképpen a CHMP azon a véleményen van, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok nem alkalmasak a készítmény pozitív előny-kockázat profiljának támogatására.

Az Irbesartan-hidroklorotiazidnak az EU-n kívüli referenciakészítménnyel szemben megállapított biológiai egyenértékűsége: Az Irbesartan-hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg-os, 300 mg/12,5 mg-os és 300 mg/25 mg-os kiszerelésére vonatkozó EU-s forgalomba hozatali engedélyének dossziéja számára a következő bioekvivalencia-vizsgálatot végezték el: bioekvivalencia-vizsgálat a 300/25 mg-os hatásereőségű Irbesartan + Hidroklorotiazid filmtablettára vonatkozóan az EU-s referenciakészítménnyel, a COAPROVEL 300/25 mg-os filmtablettával szemben. Ezt követően az AU generikus dosszié benyújtásához az Alembic Irbesartan-hidroklorotiazid 300 mg/25 mg-os filmtabletta alkalmazásával bioekvivalencia-vizsgálatot végeztek az AU referenciakészítménnyel, az ausztrál piacról származó AVAPRO HCT 300 mg-os filmtablettával szemben.

Az Irbesartan esetén fentebb leírttal megegyező érvelés alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultjának állítása szerint az AU vizsgálatból származó adatok az EU-ra is érvényesek. A forgalomba hozatali engedély érvelését figyelembe véve a CHMP megerősíti a véleményét, és arra a következtetésre jut, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott adatok nem alkalmasak a készítmény pozitív előny-kockázat profiljának támogatására.

- **A Levetiracetam és a Dipyridamole felülvizsgálatára vonatkozó kérelem:**

Új tudományos adatok: A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak a biológiai vizsgálatok végzése alóli mentességre vonatkozó kérelme levetiracetám esetében, és új bioekvivalencia-vizsgálat a dipyridamolra vonatkozóan. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai nem nyújtották be a fent említett tudományos adatokat a kezdeti vélemény elfogadása előtt.

Ahogy a 726/2004/EK rendelet 4. pontja 62. cikkének (1) bekezdésében és a 2001/83/EK irányelv 3. pontja 32. cikkének (4) bekezdésében szerepel, „a felülvizsgálati eljárás csak a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja által eredetileg azonosított vélemény pontjaival foglalkozhat, és csak azokon a tudományos adatokon alapulhat, amelyek rendelkezésre álltak akkor, amikor a bizottság elfogadta az eredeti véleményt.” Ezért ezek a tudományos adatok nem vehetők figyelembe a felülvizsgálati eljárás során.

A GVK Bio Hyderabad helyszín pozitív eredményű ellenőrzése és felülvizsgálata: A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai azzal érvelnek, hogy annak a ténynek az alapján, hogy a helyszínen végzett vizsgálatnak az MHRA által végzett GCP-ellenőrzése nem bizonyította a helyes klinikai gyakorlat kritikus vagy nagyobb megszegését, nem igazolhatók a CHMP arra vonatkozó következtetései, hogy a GVK Bio létesítményében végzett vizsgálatok nem jelentenek hivatkozási alapot a biológiai egyenértékűség bizonyítására. A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai azt is állítják, hogy figyelembe veszik a GVK Bio ügyfelei által végzett GCP-ellenőrzésekre vonatkozó véleményt (azaz utalnak arra, hogy ezek az ellenőrzések kifogásolhatók voltak, mivel nem bizonyították a helyes klinikai gyakorlat súlyos megszegését a GVK Bio létesítményében). A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai azzal érvelnek, hogy ez az általánosítás csak akkor indokolt, ha bizonyíték van arra, hogy az egyes felülvizsgálatokat nem a megfelelő szabvány szerint végezték, és hogy nem nyújtottak be ilyen bizonyítékot.

A CHMP tudomásul veszi, hogy a GVK ügyfelei több felülvizsgálatot, az illetékes hatóságok pedig több ellenőrzést végeztek a GVK Bio-Hyderabad-nál egy hosszabb időszak alatt anélkül, hogy kritikus eredményeket azonosítottak volna. A CHMP azonban azon a véleményen van, hogy az ANSM által 2014-ben kapott eredmények a vizsgálatok integritására gyakorolt hatást tekintve súlyosak voltak.

Az eredményeket és az adatok integritásának a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai általi ellenőrzéseit nem tartották elégségesnek az ANSM-nek a GVK Bio-Hyderabad-nál végzett ellenőrzései eredményeinek felülbírálásához.

Ezenkívül a szabályozó hatóságok által végzett ellenőrzések olyan mintavételi folyamatot követnek, amelynek során egy adott tevékenység speciális részeit részletesen vizsgálják annak megállapítására, hogy a tevékenység végzése megfelel-e valamennyi vonatkozó iránymutatásnak és szabályozásnak. Ez azt jelenti, hogy egy adott ellenőrzés sikeressége nem jelent garanciát arra, hogy minden folyamat megfelelően fut és megfelel a helyes klinikai gyakorlatnak, és egy korábbi ellenőrzés eredményeinek figyelmen kívül hagyását sem teszi lehetővé.

Végül a CHMP megállapította, hogy a GVK Bio nem szolgáltatott bizonyítékot annak igazolására, hogy a probléma egy adott időszakra, adott klinikai vizsgálatokra, vagy adott személyekre és klinikai tevékenységekre korlátozódik. A CHMP ezért azt a következtetésre jutott, hogy minden olyan bioekvivalencia-vizsgálat, amelynek a klinikai tevékenységeit a GVK Bio hyderabadi (India) telephelyén végezték – miután a GVK Bio ezeket a tevékenységeket 2004-ben kezdte –, megbízhatatlannak tekintendő az adott készítmények előny-kockázat profilja tekintetében.

A CHMP ezért megerősíti, hogy nem zárható ki kétség nélkül, hogy a GCP-nek a telephelyen történt kritikus megszegése nem befolyásolta más, a helyszínen végzett bioekvivalencia-vizsgálatok tudományos adatainak integritását, és hogy a vizsgálatok emiatt továbbra is megbízhatatlanok. A CHMP-nek az a véleménye, hogy ezek a vizsgálatok nem használhatók a biológiai egyenértékűség megállapítására az uniós referenciakészítménnyel szemben, és ezért a generikus gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének alátámasztására.

- **A Nebivolol Neo-Balkanika felülvizsgálatára vonatkozó kérelem:**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja állítása szerint nem kapta meg a hivatalos értesítést a készítmény bevonásáról a 31. cikk szerinti beterjesztési eljárásba. Ezért figyelembe vették a felülvizsgálat stádiumában benyújtott információkat a vállalat védelemhez való jogának megvédése érdekében.

A Neo-Balkanika benyújtotta azt a bioekvivalencia-vizsgálatot (PK-05-035), amelyet már a Nebivolol 5 mg tablettá forgalomba hozatali engedélyének alátámasztását célzó beterjesztési eljárás során is benyújtottak, ugyanazzal a minőségi és mennyiségi összetétellel és ugyanazokkal a gyártókkal. A CHMP már értékelte ezt a vizsgálatot, és azt a következtetést vonta le, hogy az a biológiai egyenértékűség

elfogadható bizonyítékának tekinthető, és hogy az adott forgalomba hozatali engedélyek előny-kockázat profilja pozitívnak tekinthető.

Következésképpen megerősítették a biológiai egyenértékűséget az EU-ban engedélyezett referenciakészítménnyel, és ezért az a következtetés vonható le, hogy a Nebivolol/Neo Balkanika előny-kockázat profilja pozitív.

- **A Nebivolol Genericon Pharma Austria felülvizsgálatára vonatkozó kérelem**

A felülvizsgálat során a forgalomba hozatali engedély jogosultja bioekvivalencia-vizsgálatot nyújtott be a Nebivolol-ra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem gyakorolta a fent említett tudományos adatok értékelésre történő benyújtásának jogát a kezdeti vélemény elfogadása előtt.

Ahogy a 726/2004/EK rendelet 4. pontja 62. cikkének (1) bekezdésében és a 2001/83/EK irányelv 3. pontja 32. cikkének (4) bekezdésében szerepel, *„a felülvizsgálati eljárás csak a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja által eredetileg azonosított vélemény pontjaival foglalkozhat, és csak azokon a tudományos adatokon alapulhat, amelyek rendelkezésre álltak akkor, amikor a bizottság elfogadta az eredeti véleményt.”* Ezért ezek a tudományos adatok nem vehetők figyelembe a felülvizsgálati eljárás során.

- **A felülvizsgálatra vonatkozó általános következtetés**

A rendelkezésre álló adatok összessége alapján, ideértve az eredeti értékelési eljárás során benyújtott információkat és a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által a felülvizsgálatra vonatkozóan előterjesztett részletes indoklást, a CHMP:

- arra a következtetésre jutott, hogy a Nebivolol/Neo Balkanika előny-kockázat profilja pozitív, ezért a Nebivolol/Neo Balkanika-t belefoglalták a forgalomba hozatali engedély fenntartására javasolt gyógyszerek listájába;
- megerősítette korábbi javaslatát azon gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztésére vonatkozóan, amelyek esetében a biológiai egyenértékűséget nem állapították meg az uniós referenciakészítménnyel szemben.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a GVK Bio eljárás által érintett készítményekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást;
- A bizottság megvizsgálta minden, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultja által rendelkezésre bocsátott adatot és információt, valamint a GVK Bio által biztosított információkat;
- A bizottság megvizsgálta a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott, a felülvizsgálatra vonatkozó indokokat;
- A bizottság a 2001/83/EK irányelv 116. cikkével összhangban arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket támogató jellemzők hibásak, és hogy az előny-kockázat profil nem pozitív olyan készítmények forgalomba hozatali engedélyeihez, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűség adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referenciakészítménnyel szemben (IB melléklet);

- A bizottság az IA mellékletben található, bendroflumetiazidot, bozentánt, fexofenadint, lanzoprazolt, levetiracetámot, levocetirizint, metoklopramidot, nevíbololt és venlafaxint tartalmazó készítmények forgalomba hozatali engedélyére vonatkozóan arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil a jóváhagyott javallatokban pozitív;

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a CHMP a következőket javasolja:

- a. Függesszék fel a forgalomba hozatali engedélyeket azokra a készítményekre, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referenciakészítménnyel szemben (IB melléklet), mivel a forgalomba hozatali engedélyeket támogató jellemzők hibásak, és ezen forgalomba hozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem pozitív.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztése megszüntetésének feltételét, ha ez szükséges, a III. melléklet tartalmazza.

A CHMP ezért konszenzussal javasolja az IB mellékletben említett készítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztését.

Ezen készítmények közül néhányat az egyes tagállamok a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthetnek, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét.

Amikor ezen kritériumok alapján a tagállamok releváns nemzeti illetékes hatóságai arra a véleményre jutnak, hogy egy készítmény kritikus fontosságú, az érintett forgalomba hozatali engedély(ek) felfüggesztése elhalasztható azzal az időszakkal, amelyre vonatkozóan a készítményt kritikus fontosságúnak tartják. A halasztás időtartama nem haladhatja meg a bizottság döntésétől számított huszonnégy hónapot. Amennyiben ez alatt az időszak alatt a tagállam(ok) már nem tartják az adott készítményt kritikus fontosságúnak, az érintett forgalomba hozatali engedély(ek)e)t fel kell függeszteni.

Ezeket a tagállam(ok) által kritikus fontosságúnak tekintett készítményeket illetően a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk egy, az uniós referenciakészítménnyel szemben végzett bioekvivalencia-vizsgálatot a bizottság döntésétől számított tizenkét hónapon belül.

- b. Tartsák fenn azoknak a készítményeknek a forgalomba hozatali engedélyeit, amelyekre vonatkozóan megállapították az uniós referenciakészítménnyel szembeni biológiai egyenértékűséget (IA melléklet), mivel ezeknek a forgalomba hozatali engedélyeknek az előny-kockázat profilja pozitív.