

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru recomandările de menținere și de suspendare a autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice

Autoritatea franceză de reglementare în domeniul medicamentelor (ANSM) a efectuat o inspecție la GVK Biosciences Private Limited, complexul comercial Swarna Jayanthi, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India, în perioada 19-23 mai 2014 (numărul de referință al inspecției: GCP-141001-FR). În sensul prezentului raport, compania GVK Biosciences Private Limited/Clinogent va fi denumită în continuare „GVK Bio”.

În raportul de inspecție al autorității franceze, din data de 2 iulie 2014, au fost menționate următoarele constatări: în fiecare dintre cele 9 studii clinice inspectate de ANSM, au fost detectate manipulări ale datelor privind rezultatele electrocardiogramelor (ECG). GVK Bio a răspuns cu privire la acestea la 18 iulie 2014, iar raportul final al inspecției a fost emis la 21 iulie 2014. Aceste manipulări ale datelor pun la îndoială autenticitatea tuturor celorlalte fișe clinice din aceste nouă studii clinice. Prin urmare, ANSM a considerat că acestea nu sunt în conformitate cu bunele practici clinice (BPC) și că nu sunt fiabile pentru a susține cererile de autorizare de introducere pe piață (CAIP). Manipulările datelor au avut loc cel puțin din iulie 2008 și până în anul 2013. Caracterul sistematic al manipulărilor datelor ECG, perioada extinsă de timp în care au avut loc și numărul de membri ai personalului implicați evidențiază deficiențe critice în sistemul de calitate instituit la clinica GVK Bio din Hyderabad. De asemenea, acestea demonstrează absența formării profesionale în domeniul BPC și a conștientizării și înțelegerii BPC de către membrii personalului GVK Bio, neînțelegerea de către aceștia a importanței integrității datelor și a posibilelor consecințe ale acțiunilor lor, precum și nesupravegherea de către investigatori a activităților din cadrul studiilor clinice.

Gravitatea deficiențelor identificate și lipsa conformității cu BPC observate la clinica GVK Bio din Hyderabad ridică suspiciuni în privința fiabilității studiilor efectuate între anii 2008 și 2014 la sediul inspectat, precum și în privința aspectelor clinice ale tuturor celorlalte studii de bioechivalență efectuate înainte de 2008.

La 4 august 2014, Comisia Europeană a inițiat o procedură de sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE. I s-a solicitat CHMP să evalueze impactul potențial al constatărilor asupra raportului beneficiu-risc al produselor autorizate pe baza studiilor ale căror activități clinice au fost efectuate la sediul inspectat. Medicamentele în cauză sunt enumerate în Anexa I.

Dezbateri

Procedura a început în data de 25 septembrie 2014. În cursul reuniunii plenare a CHMP din septembrie 2014, CHMP a adoptat o listă de întrebări adresate organizației de cercetare subcontractate (OCC), pentru a clarifica dacă constatările trebuie să se limiteze la perioada 2008-2014, la studiile clinice specifice și/sau la activitățile clinice specifice desfășurate la sediul din Hyderabad.

În cursul reuniunii din noiembrie 2014, ulterior prezentării răspunsurilor și furnizării informațiilor privind această chestiune de GVK Biosciences în fața CHMP la 22 octombrie 2014, CHMP a stabilit că GVK Biosciences Pvt. Ltd. nu a furnizat dovezi care să demonstreze că problema a fost limitată la o perioadă specifică de timp sau la studii clinice specifice sau la persoane și activități clinice specifice. Prin urmare, CHMP a concluzionat că toate studiile de bioechivalență ale căror activități clinice au fost efectuate la sediul GVK Biosciences Pvt. Ltd. din Hyderabad, India, din momentul în care GVK Biosciences Pvt. Ltd. a demarat aceste activități în anul 2004, sunt considerate nefiabile în susținerea raportului beneficiu-risc al medicamentelor în cauză. Prin urmare, CHMP a hotărât să extindă domeniul de aplicare al evaluării incluzând și studiile realizate între 2004 și 2008. A fost adoptată o listă de întrebări adresată titularilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru a li se solicita să prezinte date

care să demonstreze bioechivalența medicamentelor lor cu medicamentul de referință autorizat în UE, după caz.

În urma prezentării răspunsurilor titularilor autorizațiilor de introducere pe piață și acordând totodată atenția cuvenită fiecărui răspuns al acestora, argumentele și datele furnizate au fost clasificate în trei categorii:

- categoria 1: absența unei cereri noi de bioderogare sau absența datelor pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (cu excepția studiilor de bioechivalență efectuate la sediul GVK Biosciences din Hyderabad);
- categoria 2: a fost prezentată o cerere nouă de bioderogare;
- categoria 3: a fost prezentat un studiu nou de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Dezbaterile privind cele de mai sus au avut loc în cursul reuniunii plenare a CHMP din decembrie 2014, în cadrul căreia CHMP a aprobat clasificarea sus-menționată.

Considerente privind toate produsele evaluate în cadrul acestei proceduri

În condițiile în care bioechivalența nu este stabilită, siguranța și eficacitatea nu pot fi extrapolate de la medicamentul de referință autorizat în UE la produsul generic, deoarece biodisponibilitatea substanței active poate fi diferită pentru cele două medicamente. Dacă biodisponibilitatea produsului ar fi mai mare decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, acest fapt ar determina o expunere mai ridicată a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, putând să ducă la o creștere a incidenței sau severității reacțiilor adverse. Dacă biodisponibilitatea produsului ar fi mai mică decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta ar determina o expunere mai redusă a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, putând să ducă la o scădere a eficacității, la întârzierea sau chiar la absența eficacității terapeutice.

Având în vedere cele de mai sus, raportul beneficiu-risc al medicamentului pentru care bioechivalența nu este stabilită nu este favorabil, deoarece nu poate fi exclusă posibilitatea ca medicamentul respectiv să determine probleme privind siguranța/tolerabilitatea sau eficacitatea acestuia.

Pe lângă studiile prezentate, unii titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață au subliniat că la sediul GVK Biosciences Pvt. Ltd. din Hyderabad, India, au fost efectuate câteva audituri și inspecții cu un rezultat pozitiv și au argumentat că, din acest motiv, fiabilitatea studiilor de bioechivalență efectuate la acest sediu poate fi suficientă pentru a susține o autorizație de introducere pe piață. Cu toate acestea, având în vedere natura, gravitatea și numărul mare de neconformități privind BPC identificate în timpul inspecției ANSM din mai 2014, aceste argumente nu demonstrează că studiile menționate pot fi invocate. Într-adevăr, oricare dintre auditurile și inspecțiile menționate, inclusiv cele care au fost efectuate la sediul respectiv din momentul constatărilor inspecției ANSM referitoare la nerespectarea BPC, nu constituie o asigurare suficientă, deoarece este posibil ca acestea să nu fi detectat încălcări grave ale BPC, chiar dacă erau prezente. De aceea, CHMP nu poate să excludă în mod cert că încălcările grave ale BPC observate la sediul inspectat nu au afectat studiile menționate. Prin urmare, CHMP consideră că studiile nu pot fi invocate pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Plauzibilitatea rezultatelor și controalele integrității datelor obținute de titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au fost considerate suficiente pentru stabilirea bioechivalenței pe baza studiilor efectuate la sediul GVK Bio din Hyderabad și, prin urmare, nu au fost considerate acceptabile drept bază pentru acordarea autorizației de introducere pe piață.

De asemenea, un număr de titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață au motivat că datele de farmacovigilență, colectate în urma testării medicamentelor lor, nu au indicat nicio problemă care să poată fi atribuită non-bioechivalenței, cum ar fi eficacitatea redusă sau scăderea siguranței și tolerabilității. Cu toate acestea, CHMP consideră că absența identificării oricăror semnale de farmacovigilență nu constituie o asigurare suficientă, deoarece nu este stabilit faptul că activitățile de farmacovigilență pot fi proiectate pentru a detecta astfel de informații.

Unii titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat rezultate din datele de bioechivalență obținute prin utilizarea de medicamente de referință care nu sunt autorizate pe teritoriul UE. În conformitate cu articolul 10 din Directiva 2001/83/CE, bioechivalența trebuie stabilită prin comparare cu un medicament de referință autorizat în UE și, prin urmare, nu se poate considera că studiile sus-menționate îndeplinesc criteriile de la articolul 10.

Unii titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat date de bioechivalență obținute dintr-un studiu asociat cu deficiențe critice nesoluționate din punctul de vedere al BPC. CHMP a concluzionat că deficiențele critice BPC nu au permis invocarea acestor studii pentru a stabili bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Medicamente din categoria 1

Această categorie cuprinde produsele pentru care titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au înaintat nicio cerere de bioderogare sau niciun studiu de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE, generat în orice alt sediu cu excepția celui al GVK Biosciences Pvt. Ltd. din Hyderabad, India, sau produsele pentru care titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au prezentat niciun răspuns. Cu toate acestea, numeroși titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață au oferit diferite declarații, astfel cum au fost descrise la punctul anterior, referitoare la raportul beneficiu-risc al medicamentelor. Aceste declarații au fost evaluate cu atenție.

În concluzie, în absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE, CHMP a concluzionat că eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate din categoria 1 nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat favorabil.

Medicamente din categoria 2

Această categorie cuprinde medicamentele pentru care titularii autorizațiilor de introducere pe piață au înaintat o cerere de bioderogare [și anume, afirmații potrivit cărora sunt îndeplinite criteriile pentru o cerere de bioderogare bazată pe sistemul de clasificare biofarmaceutică (SCB), conform descrierii din appendicele III la Ghidul privind investigarea bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98)] pentru a stabili bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE.

Pentru produsele prevăzute în Anexa IA care conțin levetiracetam, levocetirizină și metoclopramidă, CHMP consideră că cererea de bioderogare este acceptabilă. Prin urmare, bioechivalența este stabilită și raportul beneficiu-risc pentru aceste produse rămâne favorabil. În consecință, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de introducere pe piață în cauză.

Pentru celelalte medicamente din categoria a 2-a (și anume, produsele din Anexa IB care conțin donepezil), înainte de stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE, au fost ridicate următoarele probleme:

- nu se poate exclude absorbția prin cavitatea bucală în cazul unei forme farmaceutice orodispersabile;

- diferențe privind compoziția – produsul testat conține excipienți critici care pot modifica profilul farmacocinetic al medicamentului (absorbția).

În absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE, eficacitatea și siguranța acestor medicamente nu pot fi stabilite și, de aceea, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat favorabil. Prin urmare, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață în cauză.

Medicamente din categoria 3

Această categorie cuprinde produsele pentru care titularii autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat date obținute din studii de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE, altele decât studiul efectuat la sediul GVK Biosciences Pvt. Ltd. din Hyderabad, India.

Pentru următoarele medicamente din categoria a 3-a (produse prevăzute în Anexa IA care conțin bendroflumetiazidă, bosentan, fexofenadină, lansoprazol, nebivolol și venlafaxină), CHMP consideră că rezultatele studiilor clinice prezentate stabilesc bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE. Prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru aceste medicamente rămâne favorabil. În consecință, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de introducere pe piață în cauză.

Pentru celelalte medicamente din categoria a 3-a (produse prevăzute în Anexa IB care conțin clindamicină, esomeprazol, fenoximetilpenicilină, trimetazidină), problemele care împiedică stabilirea bioechivalenței cu un medicament de referință autorizat în UE sunt legate de următoarele aspecte:

- identitatea produsului testat în cadrul studiului cu produsul autorizat (comercializat) nu este clară;
- lipsește raportul complet al studiului de bioechivalență, a fost prezentat numai un rezumat al studiului;
- produsul de referință nu este autorizat în UE;
- lipsește studiul la starea de echilibru pentru un produs cu eliberare modificată;
- lipsește studiul cu doză unică pentru un produs cu eliberare modificată;
- a fost prezentat numai un rezumat al unui studiu-pilot;
- produsul testat era expirat în momentul efectuării studiului;
- lipsește raportul bioanalitic complet;
- bioderogarea pentru utilizarea unei concentrații mai mici nu este acceptabilă, deoarece nu a fost prezentat profilul de dizolvare comparativ, în conformitate cu ghidul privind investigarea bioechivalenței.

Ca urmare a evaluării, CHMP a remarcat că medicamentele care conțin pravastatină urmau să fie excluse din prezenta procedură, deoarece nu fac parte din domeniul de aplicare al procedurii.

Raportul beneficiu-risc

Luând în considerare raportul inspecției ANSM, datele disponibile și toate argumentele prezentate în răspunsurile titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, în cadrul reuniunii plenare din ianuarie 2015, CHMP a hotărât că, în absența demonstrării bioechivalenței cu un medicament de referință autorizat în UE, nu pot fi stabilite eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea medicamentului vizat.

Într-adevăr, în condițiile în care bioechivalența nu este stabilită, eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea nu pot fi extrapolate de la medicamentul de referință la produsul generic, deoarece biodisponibilitatea substanței active poate fi diferită pentru cele două medicamente. Dacă biodisponibilitatea produsului ar fi mai mare decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, acest fapt ar determina o expunere mai ridicată a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, putând să ducă la o creștere a incidenței sau severității reacțiilor adverse. Dacă biodisponibilitatea produsului ar fi mai mică decât biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta ar determina o expunere mai redusă a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, putând să ducă la o scădere a eficacității, la

întârzierea sau chiar la absența eficacității terapeutice. Având în vedere aceste incertitudini și potențialele motive de îngrijorare ulterioare privind eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea, raportul beneficiu-risc al medicamentelor vizate nu este favorabil.

În consecință, pe baza evaluării răspunsurilor titularilor autorizațiilor de introducere pe piață și după acordarea atenției cuvenite tuturor argumentelor prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, CHMP a adoptat următoarele concluzii:

- În cazul medicamentelor (din Anexa IA) pentru care au fost prezentate alte studii de bioechivalență decât cel (cele) efectuat (efectuate) la sediul GVK Biosciences din Hyderabad sau afirmații potrivit cărora medicamentele îndeplinesc criteriile pentru o cerere de bioderogare bazată pe sistemul de clasificare biofarmaceutică (SCB), conform descrierii din apendicele III la Ghidul privind investigarea bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98), pe care CHMP le-a evaluat și le-a considerat favorabile (și anume, medicamente care conțin bendroflumetiazidă, bosentan, fexofenadină, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizină, metoclopramidă, nebivolol și venlafaxină), CHMP consideră că bioechivalența a fost stabilită.

Raportul beneficiu-risc pentru produsele din Anexa IA rămâne favorabil și, prin urmare, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de introducere pe piață în cauză.

- Pentru medicamentele (din Anexa IB) pentru care nu au fost prezentate date de bioechivalență sau CHMP le-a considerat insuficiente pentru susținerea unui raport beneficiu-risc favorabil al medicamentelor în cauză, CHMP consideră că bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE nu a fost stabilită și, prin urmare, a concluzionat că informațiile care susțin autorizația de introducere pe piață sunt incorecte și că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al medicamentelor în cauză nu este favorabil.

Prin urmare, comitetul recomandă suspendarea acestor autorizații de introducere pe piață (din Anexa IB) dacă medicamentul nu este considerat esențial de către autoritățile naționale competente relevante. În cazul autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață pentru un produs considerat esențial, suspendarea poate fi amânată în statul (statele) membru (membre) relevant (relevante) pe o perioadă care nu trebuie să depășească douăzeci și patru de luni de la decizia Comisiei. Dacă, în această perioadă, statul (statele) membru (membre) consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de introducere pe piață în cauză.

Pentru aceste medicamente considerate esențiale de statele membre, titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență efectuat prin comparare cu medicamentul de referință autorizat în UE într-un interval de 12 luni de la decizia Comisiei.

Un medicament enumerat în Anexa IB poate fi considerat esențial de statul (statele) membru (membre) pe baza evaluării potențialei necesități medicale nesatisfăcute, ținând cont de disponibilitatea medicamentelor alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) respectiv (respective) și, după caz, de natura bolii care trebuie tratată.

În cazul autorizațiilor de introducere pe piață pentru care a fost recomandată suspendarea, CHMP a concluzionat că suspendarea ar putea fi ridicată atunci când a fost stabilită bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE pe baza unui studiu de bioechivalență efectuat prin compararea cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Procedura de reexaminare

După adoptarea avizului CHMP în cursul reuniunii sale din ianuarie 2015, s-a primit o cerere de reexaminare din partea următorilor titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață:

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

În susținerea cererii de reexaminare, titularii autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat motive pentru susținerea argumentată a faptului că raportul beneficiu-risc pentru produsele lor care făceau obiectul suspendării autorizației de introducere pe piață este favorabil. CHMP a ținut cont de motivele prezentate și le-a evaluat.

Concluziile CHMP privind punctele ridicate în motivele titularilor autorizațiilor de introducere pe piață sunt prezentate mai jos.

- **Cererea de reexaminare pentru alendronat:**

Importanța terapiei cu alendronat pentru pacienți: Titularii autorizațiilor de introducere pe piață susțin importanța terapiei cu alendronat pentru pacienți și a disponibilității permanente a medicamentului pentru garantarea sănătății publice.

Este recunoscut faptul că alendronatul ocupă un loc important în tratamentul osteoporozei postmenopauză. Cu toate acestea, prescrierea autorizațiilor de introducere pe piață suspendate poate fi raportată la un alt medicament generic sau la marca inovatoare. În plus, se face trimitere la avizul CHMP în care se precizează că, în mod individual, statele membre pot considera medicamentele ca fiind esențiale pe baza evaluării potențialei necesități medicale nesatisfăcute, ținând cont de disponibilitatea medicamentelor alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) respectiv (respective) și, după caz, de natura bolii care trebuie tratată. Atunci când, pe baza acestor criterii, autoritățile naționale competente ale statelor membre consideră că un medicament este esențial, suspendarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață poate fi amânată pe perioada pe parcursul căreia medicamentul este considerat esențial (perioadă care nu poate depăși 24 de luni de la decizia Comisiei).

CHMP consideră că acest argument nu înlocuiește necesitatea stabilirii bioechivalenței cu un medicament de referință autorizat în UE pentru a putea concluziona cu privire la raportul beneficiu-risc favorabil al medicamentelor vizate.

Nu toate etapele studiului au fost realizate la sediul GVK Bio: La depunerea cererii inițiale, titularul autorizației de introducere pe piață a realizat un studiu de bioechivalență care a comparat produsul testat Alendronate Sodium 70 mg comprimate cu medicamentul european inovator, Fosamax 70 mg comprimate, la subiecți umani sănătoși, adulți, de sex masculin, în condiții de repaus alimentar. Faza clinică a fost realizată la GVK Bio; fazele bioanalitică, farmacocinetică și statistică ale studiului au fost realizate de o altă OCC.

Au fost identificate deficiențe grave la centrul clinic unde a fost realizat studiul și, având în vedere gravitatea deficiențelor identificate, CHMP consideră că datele obținute la respectivul centru clinic nu

sunt fiabile. Prin urmare, CHMP consideră că analizarea probelor de plasmă la o altă OCC nu poate depăși faptul că datele generate sunt nefiabile.

CHMP consideră că argumentul prezentat mai sus de titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu înlocuiește necesitatea stabilirii bioechivalenței cu un medicament de referință autorizat în UE pentru a putea concluziona cu privire la raportul beneficiu-risc favorabil al medicamentelor vizate și, prin urmare, trebuie respins.

Prezentarea unor noi date științifice: Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au informat CHMP că au inițiat activitățile pentru un nou studiu de bioechivalență. Informația a fost reținută, însă deoarece în cadrul procedurii în temeiul articolului 31 nu au fost prezentate date din acest studiu de bioechivalență, această evaluare nu a ținut cont de ea.

Prin urmare, pentru a concluziona cu privire la raportul beneficiu-risc favorabil pentru medicament, titularul autorizației de introducere pe piață trebuie în continuare să stabilească bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE.

Experiența ulterioară introducerii pe piață: Titularul autorizației de introducere pe piață susține experiența îndelungată ulterioară introducerii pe piață, de aproximativ șapte ani, pentru formele farmaceutice care conțin acid alendronic.

CHMP a remarcat că datele de farmacovigilență, raportate autorităților competente, nu au indicat nicio problemă care putea fi atribuită non-bioechivalenței, cum ar fi eficacitatea redusă sau scăderea siguranței și tolerabilității. Cu toate acestea, CHMP consideră că este posibil ca activităților de farmacovigilență să le fi lipsit capacitatea de a detecta un semnal cu privire la eficacitate sau la siguranță și tolerabilitate, iar absența oricărui semnal de farmacovigilență nu constituie o asigurare suficientă pentru a concluziona cu privire la un raport beneficiu-risc favorabil, în absența demonstrării bioechivalenței cu un medicament de referință autorizat în UE.

În final, a fost remarcat faptul că bioechivalența pentru un produs generic trebuie dovedită în conformitate cu criteriile stabilite în articolul 10 din Directiva 2001/83/CE și Ghidul privind investigarea bioechivalenței.

Având în vedere motivele de mai sus, absența dovezii bioechivalenței nu poate fi înlocuită cu datele experienței ulterioare introducerii pe piață.

- **Cererea de reexaminare pentru irbesartan și irbesartan hidroclortiazidă:**

Bioechivalența pentru irbesartan stabilită în raport cu un medicament de referință neautorizat în UE:

Pentru dosarul autorizației de introducere pe piața UE a comprimatelor de irbesartan de 75, 150 și 300 mg, a fost realizat următorul studiu de bioechivalență: studiu de bioechivalență pentru comprimatele filmate de irbesartan cu concentrația de 300 mg în comparație cu produsul de referință autorizat în UE APROVEL 300 mg comprimate filmate. Ulterior, pentru dosarul cererii de autorizare pentru medicamentul generic australian (AU), a fost realizat un studiu de bioechivalență cu comprimate filmate de irbesartan de 300 mg în comparație cu produsul de referință australian, AVAPRO 300 mg comprimate filmate, obținut de pe piața australiană.

Titularul autorizației de introducere pe piață afirmă că datele obținute din studiul AU sunt aplicabile și pentru UE. În plus, titularul autorizației de introducere pe piață afirmă că în articolul 10 din Directiva 2001/83/CE este lăsat „loc de interpretare” și că nu este precizat clar că trebuie utilizat un produs de referință autorizat în UE. Conform titularului autorizației de introducere pe piață, acest lucru este menționat numai în Ghidul privind investigarea bioechivalenței. În final, titularul autorizației de introducere pe piață afirmă că repetarea studiului de bioechivalență ar avea ca rezultat confirmarea informațiilor deja cunoscute titularului autorizației de introducere pe piață, și anume că produsul testat care conține irbesartan este bioechivalent cu produsul de referință autorizat în UE. Acesta fiind cazul,

voluntarii ar urma să fie expuși inutil la un medicament fără o necesitate clară, ceea ce nu este acceptabil din punct de vedere etic.

Referitor la produsele generice autorizate în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, stabilirea bioechivalenței cu un medicament de referință este o condiție necesară. Acest medicament de referință trebuie să fie autorizat în UE în temeiul procedurilor UE descrise în articolul 6 și în conformitate cu cerințele UE definite în articolul 8 din directiva menționată.

Fără a aduce atingere cerinței de mai sus, CHMP a evaluat argumentele titularilor autorizațiilor de introducere pe piață și a considerat că, din punct de vedere științific, datele prezentate nu au stabilit că medicamentul de referință din AU și cel din UE sunt identice (de exemplu, locurile de producție nu sunt cunoscute, compozițiile calitative nu sunt cunoscute).

Studiul prezentat nu stabilește bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE. În concluzie, CHMP consideră că datele prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu sunt adecvate pentru a susține un raport beneficiu-risc favorabil pentru medicament.

Bioechivalența pentru irbesartan hidroclortiazidă stabilită în raport cu un medicament de referință neautorizat în UE: Pentru dosarul de autorizare a introducerii pe piața UE a irbesartan/hidroclortiazidă 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg și 300 mg/25 mg, a fost realizat următorul studiu de bioechivalență: studiu de bioechivalență pentru comprimatele filmate de irbesartan + hidroclortiazidă cu concentrația de 300/25 mg în comparație cu produsul de referință autorizat în UE, COAPROVEL 300/25 mg comprimate filmate. Ulterior, pentru dosarul cererii de autorizare pentru medicamentul generic AU, a fost realizat un studiu de bioechivalență utilizând comprimate filmate de irbesartan hidroclortiazidă 300 mg/25 mg de la Alembic în comparație cu produsul de referință autorizat în AU, AVAPRO HCT 300 mg comprimate filmate, obținut de pe piața australiană.

Pe baza aceluiași argumente descrise mai sus pentru irbesartan, titularul autorizației de introducere pe piață afirmă că datele obținute din studiul AU sunt aplicabile și pentru UE. După analiza argumentelor titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, CHMP își confirmă avizul și concluzionează că datele prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu sunt adecvate pentru a susține raportul beneficiu-risc favorabil pentru medicament.

- **Cererea de reexaminare pentru levetiracetam și dipiridamol:**

Noi date științifice: Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au prezentat o cerere de bioderogare pentru levetiracetam și un nou studiu de bioechivalență pentru dipiridamol. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au prezentat datele științifice anterior menționate înainte de adoptarea avizului inițial.

Astfel cum este prevăzut în articolul 62 alineatul (1) al patrulea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și în articolul 32 alineatul (4) al treilea paragraf din Directiva 2001/83/CE, „*procedura de reexaminare nu poate viza decât punctele din aviz identificate inițial de către solicitant și nu se poate baza decât pe datele științifice care erau disponibile atunci când comitetul adoptă avizul inițial.*” Prin urmare, ne se poate ține cont de aceste date științifice în cursul procedurii de reexaminare.

Inspectii cu rezultate pozitive și istoricul de audit al sediului GVK Bio din Hyderabad: Titularii autorizațiilor de introducere pe piață susțin că, având în vedere faptul că auditul, din punct de vedere al BPC, întreprins de MHRA, al unui studiu realizat în sediu, nu a reușit să identifice nicio deficiență critică sau majoră a BPC, concluziile CHMP conform cărora studiile realizate la centrul GVK Bio nu pot fi invocate pentru a demonstra bioechivalența nu pot fi justificate. De asemenea, titularii autorizațiilor de introducere pe piață menționează că iau notă de avizul privind auditurile BPC realizate de clienții GVK Bio (și anume care presupune că aceste audituri nu au corespuns standardelor întrucât nu au identificat nicio încălcare gravă a BPC la centrul GVK Bio). Titularii autorizațiilor de introducere pe piață

susțin că această generalizare poate fi justificată numai dacă sunt prezentate dovezi conform cărora auditurile individuale nu au fost realizate în conformitate cu standardul adecvat, iar astfel de dovezi nu au fost prezentate.

CHMP recunoaște că la sediul GVK Bio au fost realizate mai multe audituri de către clienții GVK și inspecții de către autorități, care au acoperit o perioadă îndelungată de timp, fără a identifica deficiențe critice. Cu toate acestea, CHMP consideră că deficiențele identificate de ANSM în 2014 au fost grave din punct de vedere al impactului asupra integrității studiilor.

Rezultatele și controalele integrității datelor întreprinse de titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu au fost considerate suficiente pentru a ignora constatările inspecției ANSM la sediul GVK Bio din Hyderabad.

În plus, inspecțiile autorităților de reglementare urmează un proces de eșantionare în care sunt examinate în detaliu părți specifice ale unei anumite activități pentru a stabili dacă aceasta s-a efectuat în conformitate cu toate ghidurile și reglementările relevante. Aceasta înseamnă că un rezultat pozitiv al unei anumite inspecții nu poate fi considerat ca o garanție a faptului că toate procesele sunt derulate corespunzător și în conformitate cu BPC. Acesta nu permite nici ignorarea constatărilor inspecțiilor precedente.

În final, CHMP a stabilit că GVK Bio nu a oferit dovezi pentru a demonstra că problema a fost limitată la o perioadă specifică de timp sau la studii clinice specifice sau la persoane și activități clinice specifice. Prin urmare, CHMP a concluzionat că toate studiile de bioechivalență ale căror activități clinice au fost efectuate la sediul GVK Bio din Hyderabad, India, din momentul în care GVK Bio a demarat aceste activități în anul 2004, sunt considerate nefiabile în susținerea raportului beneficiu-risc al medicamentelor în cauză.

Prin urmare, CHMP confirmă că nu poate să excludă în mod cert că încălcările critice ale BPC observate la sediul inspectat nu au afectat integritatea datelor științifice ale altor studii de bioechivalență realizate în sediu și că, prin urmare, studiile rămân nefezabile. CHMP consideră că aceste studii nu pot fi utilizate pentru a stabili bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE și, prin urmare, pentru a susține autorizația de introducere pe piață pentru un medicament generic.

- **Cererea de reexaminare pentru nebivolol (Neo-Balkanika):**

Titularul autorizației de introducere pe piață a susținut că nu a primit notificarea oficială a includerii produsului în procedura de sesizare inițiată în temeiul articolului 31. Prin urmare, pentru a garanta dreptul la apărare al companiei, s-a ținut cont de informațiile prezentate în stadiul procedurii de reexaminare.

Neo-Balkanika a prezentat studiul de bioechivalență (PK-05-035) care fusese deja prezentat în timpul procedurii de sesizare pentru susținerea autorizațiilor de introducere pe piață pentru comprimatele de nebivolol de 5 mg, cu aceeași compoziție calitativă și cantitativă și aceiași fabricanți. CHMP evaluase deja acest studiu și a concluzionat că poate fi considerat ca dovadă acceptabilă de bioechivalență și că raportul beneficiu-risc pentru respectivele autorizații de introducere pe piață poate fi considerat favorabil.

În concluzie, bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE este confirmată și, prin urmare, se poate concluziona că raportul beneficiu-risc pentru nebivolol (Neo Balkanika) este favorabil.

- **Cererea de reexaminare pentru nebivolol (Genericon Pharma Austria)**

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat un studiu de bioechivalență pentru nebivolol în cursul procedurii de reexaminare. Titularul autorizației de introducere pe piață nu și-a exercitat dreptul

de a prezenta datele științifice anterior menționate spre a fi evaluate înainte de adoptarea avizului inițial.

Astfel cum este prevăzut în articolul 62 alineatul (1) al patrulea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și în articolul 32 alineatul (4) al treilea paragraf din Directiva 2001/83/CE, „*procedura de reexaminare nu poate viza decât punctele din aviz identificate inițial de către solicitant și nu se poate baza decât pe datele științifice care erau disponibile atunci când comitetul adoptă avizul inițial.*” Prin urmare, ne se poate ține cont de aceste date științifice în cursul procedurii de reexaminare.

- **Concluzia generală a procedurii de reexaminare**

Pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a informațiilor prezentate în timpul procedurii inițiale de evaluare și a motivelor detaliate pentru reexaminare prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, CHMP:

- a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru nebivolol (Neo Balkanika) este favorabil; prin urmare, nebivolol (Neo Balkanika) este inclus pe lista medicamentelor pentru care s-a recomandat menținerea autorizației de introducere pe piață;
- a confirmat recomandarea anterioară de suspendare a autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele pentru care nu a fost stabilită bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE.

Motivele avizului CHMP

Întrucât

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele vizate de procedura GVK Bio;
- comitetul a evaluat toate datele și informațiile disponibile, furnizate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, precum și informațiile furnizate de GVK Bio;
- comitetul a analizat motivele pentru reexaminare prezentate în scris de titularii autorizațiilor de introducere pe piață;
- comitetul a concluzionat, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, că informațiile care susțin autorizația de introducere pe piață sunt incorecte și că raportul beneficiu-risc nu este favorabil pentru autorizațiile de introducere pe piață ale medicamentelor pentru care nu au fost prezentate date de bioechivalență sau justificarea bioechivalenței sau pe care CHMP le-a considerat insuficiente pentru a stabili bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE (Anexa IB);
- Pentru autorizațiile de introducere pe piață ale medicamentelor menționate în Anexa IA, care conțin bendroflumetiazidă, bosentan, fexofenadină, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizină, metoclopramidă, nebivolol și venlafaxină, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc este favorabil în indicațiile aprobate.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă:

- a. Suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață în cazul medicamentelor pentru care nu au fost prezentate date privind bioechivalența sau justificarea bioechivalenței sau pe care CHMP le-a considerat insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (Anexa IB), deoarece informațiile care susțin autorizațiile de introducere pe piață sunt

incorecte și, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al acestor autorizații de introducere pe piață nu este favorabil.

Condiția pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de introducere pe piață, după caz, este prevăzută în Anexa III.

Prin urmare, CHMP recomandă, prin consens, suspendarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa IB.

Unele dintre aceste medicamente pot fi considerate esențiale de către statele membre, în mod individual, pe baza evaluării potențialei necesități medicale nesatisfăcute, ținând cont de disponibilitatea medicamentelor alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) respectiv (respective) și, după caz, de natura bolii care trebuie tratată.

Atunci când, pe baza acestor criterii, autoritățile naționale competente ale statelor membre consideră că un medicament este esențial, suspendarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață poate fi amânată pe perioada pe parcursul căreia medicamentul este considerat esențial. Această perioadă de amânare nu trebuie să depășească douăzeci și patru de luni de la decizia Comisiei. Dacă, pe parcursul acestei perioade, statul (statele) membru (membre) consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de introducere pe piață în cauză.

Pentru aceste medicamente considerate esențiale de către statul (statele) membru (membre), titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență efectuat prin comparare cu medicamentul de referință autorizat în UE într-un interval de 12 luni de la decizia Comisiei.

- b. Menținerea autorizațiilor de introducere pe piață în cazul medicamentelor pentru care a fost stabilită bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE (Anexa IA), deoarece raportul beneficiu-risc pentru aceste autorizații de introducere pe piață este favorabil.