

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Испанската агенция по лекарствата и медицинските изделия (AEMPS) проведе дистанционна проверка за добра клинична практика (ДКП) на съоръженията за биоеквивалентност в Synapse Labs Pvt. Ltd. (наричана по-нататък „Synapse“), изследователска организация подизпълнител (ИОП), намираща се в Majestic Plaza, S. № 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune — 411014, Maharashtra (Индия) и Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, Индия).

Констатациите, съобщени по време на проверката, поставят под сериозно съмнение валидността и надеждността на данните от проучванията за биоеквивалентност (клиничната и биоаналитичната част), проведени в ИОП. В проверката са разгледани изследвания, проведени през периода 2009—2019 г., и системата за управление на качеството (СУК) на Synapse за периода 2009—2022 г. Установени са пет (5) критични констатации (КК) и една (1) съществена констатация:

- ИОП не е доказала доколко компютризираните системи/биоанализът и управлението на данни са подходящи, за да се осигури биоаналитичната и клиничната цялост на данните. Като цяло до 2023 г. ИОП не разполага с надеждни мерки, процедури и контрол в рамките на СУК върху целостта на генерираните данни (4 КК).
- Значителни фармакокинетични аномалии са наблюдавани в над 20 проучвания, проведени от 2013 г. до 2018 г. (т.е. множество двойки участници с припокриващи се профили на плазмата от гледна точка на концентрацията във времето). При липсата на друга приемлива обосновка, този факт би бил счетен за съвместим с дублирането на профили (1 КК).
- Изходната документация за клинични и биоаналитични изследвания не е ясно и недвусмислено установена (1 съществена констатация).
- ИОП прие повечето от установените констатации. Не са докладвани съществени разногласия или фактическа грешка. ИОП не е изключила възможността за умишлено невярно представяне на данни, за което също се счита, че потенциално компрометира СУК на ИОП и разследванията, извършени от ИОП в резултат на проверката.

Поради трансверсалния и систематичен характер на констатациите, наблюдавани в продължение на няколко години, при които СУК също е била компрометирана, се счита, че те имат пряко въздействие върху спазването на ДКП и надеждността на данните, което би създавало сериозни съмнения за приемливостта както на аналитичните, така и на клиничните данни, генерирани от Synapse.

На 27 юни 2023 г. Испания започва процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и иска от CHMP да направи оценка на въздействието на горепосочените опасения върху съотношението между ползата и риска на лекарствените продукти, които са разрешени от държавите членки въз основа на изпитвания, проведени в съоръжения на Synapse, както и за висящи производства, и да издаде препоръка дали съответните разрешения за търговия следва да бъдат запазени, изменени, суспендирани или отменени.

Цялостно обобщение на научната оценка

Тежестта и степента на констатациите, установени вследствие на проверката, извършена от AEMPS през ноември 2020 г. и 2022 г. във връзка с данните, генерирани в Synapse, показват, че системата за управление на качеството е компрометирана, и хвърлят сериозни съмнения върху валидността и надеждността на данните от проучванията за биоеквивалентност (клиничната и биоаналитичната част), проведени в ИОП.

За да се докаже положително съотношение между ползата и риска на засегнатите лекарствени продукти, притежателите на разрешения за търговия (ПРУ) и заявителите на продуктите, засегнати от тази процедура, бяха приканени да коментират въздействието на сериозните опасения, изразени във връзка с пригодността на системата за управление на качеството и цялостната надеждност на данните, генерирани в Synapse, спрямо техните разрешения за търговия или заявления за търговия, и да предоставят доказателства за биоеквивалентност (напр. изпитвания за биоеквивалентност) с референтния лекарствен продукт в ЕС, като използват алтернативни данни.

От заявленията за генерични лекарствени продукти, т.е. съгласно член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО, се изисква доказване на биоеквивалентност. Целта за установяване на биоеквивалентност е да се докаже еквивалентност по отношение на биофармацевтичното качество между генеричния лекарствен продукт и референтен лекарствен продукт с цел да се даде възможност за свързване на предклиничните изследвания и на клиничните изпитвания, свързани с референтния лекарствен продукт. Приемат се само референтни лекарствени продукти, разрешени съгласно член 6 от посочената директива, и в съответствие с разпоредбите на член 8 от същата директива.

В случаите, в които биоеквивалентността не е установена, безопасността и ефикасността на генеричния лекарствен продукт не могат да бъдат екстраполирани от референтния лекарствен продукт в ЕС, тъй като бионаличността на активното вещество между двата лекарствени продукти може да не е в рамките на приемливи предварително определени граници. Тези граници са определени, за да гарантират сравними *in-vivo* резултати, т.е. сходство по отношение на безопасността и ефикасността. Ако биоеквивалентността на генеричния продукт е по-висока от предварително определената горна граница, т.е. биоеквивалентността на референтния лекарствен продукт, това би могло да доведе до по-висока от планираната експозиция на пациентите на активното вещество, което води до потенциално увеличаване на честотата или тежестта на нежеланите реакции. Ако биоеквивалентността на генеричния продукт е по-ниска от предварително определената ниска граница, биоеквивалентността на референтния лекарствен продукт може да доведе до по-ниска от планираната експозиция на пациентите на активното вещество, което води до потенциално намаляване на ефикасността, забавяне или дори липса на терапевтичен ефект.

При заявления за хибридни лекарствени продукти съгласно член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО и за утвърдени употребявани лекарствени продукти, т.е. по член 10а от Директива 2001/83/ЕО необходимостта от проучвания за биоеквивалентност се определя за всеки отделен случай. В случаите обаче, когато се счита, че е от основно значение да се демонстрира еквивалентност с референтния лекарствен продукт или с лекарствения продукт, посочен в представената научна литература, с цел да се позволи свързване на предклиничните изследвания и на клиничните изпитвания, свързани с референтния лекарствен продукт, или с представената научна литература обаче се прилагат същите принципи. При липсата на надеждни данни, демонстриращи биоеквивалентност с референтен лекарствен продукт в ЕС или, за утвърдени употребявани продукти, с лекарствения продукт, посочен в научната литература, съотношението между ползата и риска на продуктите, разрешени или изискващи разрешение за търговия, въз основа само на данните, получени в Synapse, за да се демонстрира биоеквивалентността, не може да се счита за положително, тъй като възможността за проблеми, свързани с безопасността/поносимостта или ефикасността, не може да бъде изключена.

CHMP не може да изключи по несъмнен начин, че критичните нарушения на ДКП в обекта са засегнали валидността и надеждността на посочените проучвания, и е на мнение, че не може да се разчита на изследванията, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС. Въпреки че се признава, че одитите или проверките, извършени в

миналото в Synapse, може да са дали положителни резултати, липсата на констатации не гарантира, че данните не са били повлияни, тъй като нарушенията на ДКП може да не са били открити дори да ги е имало. Счита се, че констатациите, направени във връзка с данните, генерирани в Synapse, отразяват по-широки проблеми, свързани с пригодността на системата за управление на качеството и цялостната надеждност на всички данни, генерирани в Synapse, и за решаване на тези опасения не може да се използва преглед или одит на ненадеждни данни. Следователно се смята, че тези аргументи не доказват, че на споменатите изследвания може да се разчита.

Освен това CHMP е на мнение, че липсата на идентификация на никакви сигнали за проследяване на лекарствената безопасност не предоставя потвърждение в достатъчна степен, тъй като не е установено, че дейностите, свързани с проследяването на лекарствената безопасност, могат да бъдат предназначени за откриване на такъв сигнал. Още по-важно е, че дейностите по фармакологична бдителност не могат да заменят доказването на биоеквивалентност.

Предоставени са резултати от изследвания за биоеквивалентност с референтни продукти извън ЕС. Лекарствените продукти, произведени извън ЕС, не отговарят на определението за „референтен лекарствен продукт“, предвидено в член 10, параграф 2, буква а) от Директива 2001/83/ЕО. Поради това резултатите от изследвания за биоеквивалентност, при които се използват референтни лекарствени продукти извън ЕС, не могат да бъдат приети за доказване на посочената биоеквивалентност.

В заключение, при липса на надеждно доказана биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС или, по отношение на утвърдени употребявани продукти, при липса на доказателство как данните в подкрепа на лекарствения продукт, посочени в научната литература, използвана в продължение на най-малко десет години, са относими към утвърдения употребяван продукт, не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на член 10 или член 10а от Директива 2001/83/ЕО. Ефикасността и безопасността на лекарствените продукти не може да бъде установена и поради това съотношението между ползата и риска не може да се счита за положително.

Представени са алтернативни данни за биоеквивалентност или подходяща обосновка за отказите от биоеквивалентност по Системата за класификация на биофармацевтичните продукти (BCS), за да се докаже биоеквивалентността на:

- лекарствените продукти:
 - Нортриптилин: филмирани таблетки Нортриптилин на Alissa Healthcare Research Limited и Pharmafile Limited;
 - Ситаглиптин: ANAU, Ситаглиптин Pharos, Ситаглиптин Генерикон, Ситаглиптин + pharma Sitagla, Ситаглиптин Sandoz GmbH, Ситаглиптин Sandoz, Ситаглиптин Hexal, Ситаглиптин GNR, Ситаглиптин 1 A Pharma, Ситаглиптин Sandoz Farmaceutica, Ситаглиптин Evolugen; Ситаглиптин DOC Generici;
 - Ситаглиптин/метформин (само 50/1000 mg): Сипактимет, Ситаглиптин/Метформин Pharos, Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид Генерикон, Ситаглиптин/Метформин + фарма, Ситаглиптин/Метформинхлорид Генерикон, Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид Генерикон, Ситаглиптин/Метформинхидрохлорид + фарма Ситагламет, Ситаглиптин/Метформин BGR, Ситаглиптин/Метформин Sandoz GmbH, Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид Sandoz, Ситаглиптин/Метформин Hexal, Ситаглиптин/Метформин GNR, Ситаглиптин/Метформин 1 A PHARMA, Ситаглиптин/Метформин Evolugen, Ситаглиптин/Метформин хидрохлорид DOC Generici, Condias Combi; и на

- заявления за разрешение за търговия на Gitas и Conditas (ситаглиптин).

CHMP счита, че биоеквивалентността на тези продукти е показана, препоръчва запазване на разрешенията за търговия, посочени по-горе, и заключава, че по отношение на заявлението за разрешение за търговия е демонстрирана биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС, като са използвани алтернативни данни.

Алтернативните проучвания за биоеквивалентност, проведени при различна ИОП, а не проучванията, извършени в Synapse, са посочени като съществени доказателства демонстриране на биоеквивалентността на Метформин — Win Medica, Сунитиб — Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd и Pharmevid s.r.o., Фезотеродин — Genus Pharmaceuticals Limited, и урсоеоксихолева киселина — Teva B.V, Teva UK Limited. CHMP заключи, че съотношението между ползата и риска на Метформин — Win Medica, Сунитиб — Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd и Pharmevid s.r.o., Фезотеродин — Genus Pharmaceuticals Limited и урсоеоксихолева киселина — Teva B.V, Teva UK Limited не е засегнато от опасенията, свързани с проучванията, проведени от Synapse, и препоръча запазване на разрешенията за търговия.

Всички други ПРУ/заявители не са представили доказателства, демонстриращи биоеквивалентността на техните лекарствени продукти. В отсъствието на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС или в отсъствието на доказателства за начина, по който данните в подкрепа на лекарствения продукт по отношение на лекарствения продукт, посочен в научната литература, доказват, че активното вещество на съответния лекарствен продукт, използван в продължение на най-малко десет години, е свързано с утвърдения употребяван лекарствен продукт, не може да се приеме, че са изпълнени изискванията на член 10 или член 10а от Директива 2001/83/ЕО, ефикасността и безопасността на засегнатите лекарствени продукти не може да се установи и следователно съотношението между ползата и риска не може да се счита за положително. Поради това CHMP счита, че всички засегнати заявления за разрешение за търговия, които не са изброени в горния параграф на настоящия раздел, понастоящем не отговарят на критериите за разрешаване и препоръчва спиране на разрешенията за търговия за всички засегнати лекарствени продукти, които не са изброени в горния параграф на настоящия раздел (засегнатите заявления за разрешение за търговия и разрешенията за търговия са изброени в Приложение ІБ).

За разрешение(я) за търговия на лекарствен продукт, смятан за критичен от съответните национални компетентни органи, временното спиране може да бъде отложено в съответната(ите) държава — членка (държави — членки) на ЕС, за период, който не трябва да надвишава 24 месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, счете(тат), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, се прилага временното спиране на съответното разрешение за търговия. За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавите — членки на ЕС, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията притежателите на разрешения за търговия трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС. Разрешен за търговия лекарствен продукт, вписан в Приложение ІБ, може да се счита за критичен от държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, въз основа на оценката на потенциалната неудовлетворена медицинска потребност, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава — членка (държави членки) на ЕС, и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува.

Процедура на преразглеждане

След приемането на становището на CHMP през декември 2023 г. заявителите/група дружества ПРУ Sandoz B.V., група от дружества Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical Pharmaceutical Products

S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., Pharos — Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Aurobindo Pharma Limited и Remedica Ltd., някои от тях представляващи определен брой заявители/ПРУ, както е описано по-долу и в доклада за оценка, поискаха преразглеждане на становището на CHMP относно сезирането по член 31 за Synapse Labs Pvt. Ltd. в съответствие с член 32, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО за техните засегнати лекарствени продукти, съдържащи абакавир/ламивудин, атазанавир, дарунавир, деферазирокс, ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир, ерлотиниб, лапатиниб, оланзапин, ситаглиптин/метформин, сорафениб и сунитиниб. На 15 януари, 12 и 13 февруари 2024 г. заявителите и ПРУ подадоха подробни основания за преразглеждане на препоръката на CHMP.

Обсъждане на CHMP относно основанията за преразглеждане

CHMP разгледа подробните основания, представени от заявителите и ПРУ в рамките на тази процедура за преразглеждане, и научните данни, на които се базират тези основания.

По отношение на двете твърдения, направени въз основа на анализи на данните от проучването, CHMP отново заяви, че с оглед на естеството, тежестта и степента на констатациите, установени след инспекцията, проведена от AEMPS през ноември 2020 г. и 2022 г. във връзка с данните, генерирани в Synapse, системата за управление на качеството се счита за компрометирана и са изразени сериозни съмнения относно валидността и надеждността на данните от проучванията на ВЕ (клинична и биоаналитична част), проведени в ИОП. Действително, като се има предвид неуспехът на системата за управление на качеството в предотвратяването и откриването на появата на констатациите, не могат да бъдат изключени неуспехи в други области на изпитванията. Следователно CHMP не може да изключи със сигурност, че критичните нарушения на ДКП на обекта не са се отразили на валидността и надеждността на посочените проучвания, а представените аргументи не доказват, че може да се разчита на посочените проучвания. Поради това CHMP е на мнение, че не може да се разчита, че с проучванията ще се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС.

По отношение на алтернативното проучване за биоеквивалентност, проведено в различно съоръжение за оланзамин, и данните в подкрепа на твърдението за биоосвобождаване за ситаглиптин/метформин, CHMP отбеляза, че тези научни данни не са налични за първоначална оценка и преди първоначалното му становище и, като такива, в съответствие с член 62, параграф 1, пета алинея от Регламент (ЕО) № 726/2004, те не могат да бъдат взети предвид при преразглеждането. Освен това за оланзапин не е съгласувано с ПРУ, че проучването, проведено в Synapse, не е от основно значение за доказването на биоеквивалентност на настоящите диспергиращи се в устата таблетки оланзапин с полиморфната форма II на активното вещество, тъй като не е доказано, че промяната в полиморфната форма не засяга достъпността на продукта *in vivo*.

При липсата на доказателства за биоеквивалентност спрямо референтните лекарствени продукти в ЕС ефикасността и безопасността на засегнатите лекарствени продукти не може да се установи и следователно съотношението между ползата и риска не може да се счита за положително.

CHMP се съгласява, че подобно на Сунитиниб — Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd и Pharmevid s.r.o. – съотношението между ползата и риска на Нибуфар (сунитиниб, Farmex d.o.o) не е засегнато от опасенията, свързани с изследванията, проведени от Synapse. Докато проучването след хранене е проведено в Synapse, проучване на гладно е проведено в различна ИОП и съгласно Насоките на ЕМА за специфична за продукта биоеквивалентност изследване във фабрично състояние е достатъчно, за да се подкрепи доказването на биоеквивалентност. Поради технически проблем това не е взето предвид при първоначалното становище. Окончателното становище се актуализира по подходящ начин.

Въз основа на съвкупността от наличните данни, включително информацията, подадена по време на първоначалната процедура за оценка, и подробните основания за преразглеждане, изтъкнати от идентифицираните ПРУ/заявители, CHMP:

1. Заклучи, че съотношението между ползата и риска на Нибуфар е положително, и препоръчва запазване на разрешението за търговия.
2. Потвърди предишните си заключения, че биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС не е доказана за другите лекарствени продукти/заявления за разрешение за търговия, които са предмет на преразглеждането, чието съотношение между ползата и риска се счита за неблагоприятно. Поради това CHMP потвърждава заключението си, че следните заявления за разрешение за търговия не отговарят на критериите за разрешаване, а разрешенията за търговия на следните лекарствени продукти трябва да бъдат спрени:
 - Абакавир/ламивудин (ПРУ: Remedica Ltd, Accord Healthcare S.L.U, Accord Healthcare B.V., Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o., Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Aliud Pharma GmbH, betaphary Arzneimittel GmbH, Dr. Reddy's S.r.l., Stadapharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.)
 - Атазанавир (ПРУ: Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz, Sandoz S.R.L., Sandoz B.V., Arrow Génériques, Biogaran, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Rowex Ltd., Sandoz SpA, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Generis Farmacêutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited)
 - Дарунавир (ПРУ: Stada Arzneimittel AG, Stada Arzneimittel GmbH, Sandoz GmbH, Sandoz – SA-NV, Sandoz d.o.o., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz A/S, Sandoz B.V., Sandoz, Sandoz SpA, Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz Farmacêutica, S.A., Sandoz S.R.L., Sandoz Limited, Remedica Ltd, Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Rowex Ltd., Clonmel Healthcare Ltd, EG.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.,)
 - Дефезазирокс (ПРУ: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
 - Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир (ПРУ: Sandoz GmbH, EG (Eurogenerics) NV, Stada d.o.o., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Biogaran, Aliud Pharma GmbH, Hexal AG, betapharm Arzneimittel GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Clonmel Healthcare Ltd, Sandoz Farmaceutica, S.A., Reddy Pharma Iberia S.A., Sandoz B.V., Centrafarm B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited)
 - Ерлотиниб (ПРУ: EG (Eurogenerics) NV, Sandoz – SA-NV, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Mylan Pharmaceuticals Limited, Remedica Ltd, Mylan AB, Stada Arzneimittel AG, Sandoz A/S, Biogaran, EG – Laboratoires Eurogenerics, Viatrix Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatrix Limited, Mylan SpA, Sandoz SpA, Mylan, Lda., Sandoz, Centrafarm B.V., Glenmark Arzneimittel GmbH, Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited, Sandoz B.V., Sandoz Limited, Generics (UK) Limited. Заявител: Sandoz Hungaria KFT)

- Лопатиинб (ПРУ: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- Оланзапин (ПРУ: Arrow Génériques, Aurobindo N.V., Aurobindo Pharma S.r.L., Aurobindo Pharma Limited, Aurobindo Pharma B.V., Aurobindo Pharma Limited, Aurovitas Pharma Polska Sp. Z o.o., Aurovitas Spain S.A.U., Generis Farmacêutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Заявител: PharmConsul s.r.o.)
- Ситаглиптин/метформин 50/850 mg (ПРУ: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo lijekovi i kozmetika, d.d., Heaton k.s., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Hexal A/S, Biogaran, Evolupharm, Sandoz, 1 A Pharma GmbH, Hexal AG, DOC Generici S.r.l., PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz S.R.L., Maddox Pharma Swiss B.V., Sandoz B.V.)
- Сорафениб (ПРУ: EG (Eurogenerics) NV, G.L. Pharma GmbH, Hexal AG, LABORATORIO STADA, S.L., Laboratorio Cinfa, S.A., Remedica Ltd, Sandoz – SA-NV, Sandoz B.V., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz d.o.o., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz GmbH, Stada Arzneimittel AG, Sandoz s.r.o., Stada d.o.o., Stadapharm GmbH, Stada M&D Srl. Заявител: Sandoz A/S).

Основания за становището на СНМР

Като има предвид, че

- СНМР взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за разрешенията за търговия и заявленията за разрешаване за търговия на лекарствени продукти, за които клиничните и/или биоаналитичните части на проучванията за биоеквивалентност са проведени в Synapse, договорна изследователска организация (CRO), разположена в Kharadi, Pune, Индия, след създаването на центъра под името Synapse Labs Pvt. Ltd.
- СНМР преразглежда наличните данни и информацията, предоставена в писмен вид от заявителите и ПРУ, както и информацията, предоставена от Synapse. Synapse не предостави нова информация, която да промени заключенията, изложени в уведомлението за тази процедура.
- СНМР разглежда също основанията за преразглеждане, представени от заявителите/ПРУ в писмен вид.
- СНМР заключи, че за разрешенията за търговия и за заявленията за разрешение за търговия, посочени в Приложение IА, съществуват алтернативни данни за установяване на биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт за ЕС.
- Комитетът заключи, че подробните данни, на които се основава разрешаването за търговия/заявлението за разрешение за търговия, са неверни и че съотношението между ползата и риска се счита за неблагоприятно за:
 - разрешени за търговия лекарствени продукти, за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност, или представени, но същите са счестени за недостатъчни от СНМР, за да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС или, за утвърдените употребявани продукти, с лекарствения продукт, посочен в научната литература (приложение IБ);
 - заявления за разрешение за търговия, за които не са представени алтернативни данни или обосновка за биоеквивалентност, или представени, но същите са счестени

за недостатъчни от CHMP, за да се установи биоеквивалентност спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС (приложение IB).

Поради това, в съответствие с членове 31 и 32 от Директива 2001/83/ЕО, CHMP заключи, че:

- а. Разрешенията за търговия за лекарствени продукти, за които биоеквивалентността по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС е установена (Приложение IA), трябва да се запазят, тъй като съотношението полза — риск на тези разрешения за търговия се счита за благоприятно.
- б. Разрешенията за търговия за лекарствени продукти, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност, или са подадени, но са счетени за недостатъчни от CHMP, за да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт/лекарствен продукт в ЕС, посочен в научната литература (Приложение IB), трябва да бъдат спрени, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за търговия са неверни и следователно съотношението полза/риск на тези разрешения за търговия се счита за неблагоприятно съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО.

За да се отмени временното спиране на разрешенията за търговия, ПРУ трябва да предоставят доказателства, че биоеквивалентността по отношение на даден референтен лекарствен продукт в ЕС е доказана въз основа на съответните данни в съответствие с изискванията на член 10 от Директива 2001/83/ЕО (напр. проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС) или, когато е приложимо за утвърдени продукти за употреба, е демонстрирана биоеквивалентност по отношение на лекарствения продукт, посочен в научната литература.

Някои от тези разрешени за търговия лекарствени продукти може да се считат за критични от отделните държави — членки на ЕС, по отношение на оценката на потенциалната незадоволена медицинска нужда, като се има предвид наличието на подходящи алтернативни лекарствени продукти в съответната(ите) държава — членка (държави — членки) на ЕС, и, ако е уместно, естеството на заболяването, което ще се лекува. Когато въз основа на тези критерии съответните национални компетентни органи на държавите — членки на ЕС, считат, че даден лекарствен продукт е от решаващо значение, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за търговия може да се отложи за периода, за който лекарственият продукт се счита за критичен. Този период на отлагане не трябва да надвишава 24 месеца от решението на Комисията. Ако през този период държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, счете(ат), че даден лекарствен продукт вече не е критичен, временното спиране на засегнатото(ите) разрешение(я) за търговия се прилага. За тези лекарствени продукти, считани за критични от държавата — членка (държавите — членки) на ЕС, в рамките на 12 месеца след решението на Комисията притежателите на разрешения за търговия трябва да представят проучване за биоеквивалентност, проведено по отношение на референтния лекарствен продукт/лекарствен продукт в ЕС, посочен в научната литература.

- в. Заявленията за разрешаване за търговия, за които не са подадени данни или обосновка за биоеквивалентност, или са подадени, но са счетени от CHMP за недостатъчни да се установи биоеквивалентност по отношение на референтния лекарствен продукт в ЕС (Приложение I), не отговарят на критериите за разрешаване, тъй като подробните данни в подкрепа на разрешенията за търговия са неверни и

съотношението полза/риск на тези разрешения за търговия се счита за неблагоприятно съгласно член 26 от Директива 2001/83/ЕО.

- г. За заявленията за разрешение за търговия, изброени в Приложение ІА, е установена биоеквивалентността спрямо референтния лекарствен продукт в ЕС.