

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η Ισπανική Υπηρεσία Φαρμάκων και Ιατροτεχνολογικών Προϊόντων (AEMPS) διενήργησε εξ αποστάσεως επιθεώρηση ορθής κλινικής πρακτικής (ΟΚΠ) των εγκαταστάσεων βιοϊσοδυναμίας (ΒΕ) στη Synapse Labs Pvt. Ltd. (στο εξής Synapse), έναν επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό (CRO) με έδρα στη διεύθυνση Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Ινδία) και Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, Ινδία).

Τα ευρήματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης θέτουν υπό σοβαρή αμφισβήτηση την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων των μελετών βιοϊσοδυναμίας (κλινικό και βιοαναλυτικό μέρος) που διεξήχθησαν στον επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό. Κατά την επιθεώρηση εξετάστηκαν μελέτες της περιόδου 2009-2019, καθώς και το σύστημα διαχείρισης ποιότητας της Synapse (QMS) κατά την περίοδο 2009-2022. Εντοπίστηκαν πέντε (5) κρίσιμα ευρήματα και ένα (1) μείζον εύρημα:

- Ο CRO δεν κατάφερε να καταδείξει την επάρκεια των υπολογιστικών συστημάτων/της βιοανάλυσης και της διαχείρισης δεδομένων για τη διασφάλιση της βιοαναλυτικής και κλινικής ακεραιότητας των δεδομένων. Συνολικά, έως το 2023, ο CRO δεν διέθετε αξιόπιστα μέτρα για το QMS, καθώς και για τις διαδικασίες και τον έλεγχο της ακεραιότητας των δεδομένων που παρήχθησαν (4 κρίσιμα ευρήματα).
- Σημαντικές ανωμαλίες φαρμακοκινητικής παρατηρήθηκαν σε περισσότερες από 20 μελέτες που διενεργήθηκαν από το 2013 έως το 2018 (δηλ. πολλαπλά ζεύγη υποκειμένων με αλληλεπικαλυπτόμενα προφίλ χρόνου-συγκέντρωσης στο πλάσμα). Αυτό το γεγονός, ελλείπει άλλης αποδεκτής αιτιολόγησης, θεωρείται ως αλληλεπικάλυψη προφίλ (1 κρίσιμο εύρημα).
- Η πηγή αναφορικά με την κλινική και βιοαναλυτική έρευνα δεν τεκμηριώθηκε με σαφήνεια και βεβαιότητα (1 μείζον εύρημα).
- Ο CRO αναγνώρισε τα περισσότερα από τα εντοπισθέντα ευρήματα. Δεν αναφέρθηκε καμία σημαντική διαφωνία ή πραγματολογικό σφάλμα. Ο CRO δεν απέκλεισε την πιθανώς εσκεμμένη παραποίηση των δεδομένων, η οποία θεωρείται επίσης ότι ενδέχεται να θέσει υπό αμφισβήτηση το QMS του CRO και τις έρευνες που διενήργησε ο CRO ως αποτέλεσμα της επιθεώρησης.

Λόγω του εγκάρσιου και συστηματικού χαρακτήρα των ευρημάτων που παρατηρήθηκαν επί σειρά ετών και έχουν επίσης θέσει υπό αμφισβήτηση το QMS, τα ευρήματα αυτά θεωρείται ότι έχουν άμεσες επιπτώσεις στη συμμόρφωση προς την ΟΚΠ και την αξιοπιστία των δεδομένων και εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με τον βαθμό αποδοχής τόσο των αναλυτικών όσο και των κλινικών δεδομένων που παρήγαγε η Synapse.

Στις 27 Ιουνίου 2023, η Ισπανία κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τα κράτη μέλη βάσει των δοκιμών που διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις της Synapse, καθώς και για τις εκκρεμείς διαδικασίες, και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η σοβαρότητα και η έκταση των πρόσθετων ευρημάτων που προέκυψαν μετά την επιθεώρηση που διενεργήθηκε από την AEMPS τον Νοέμβριο του 2020 και το 2022 σε σχέση με τα δεδομένα που παρήγαγε η Synapse έδειξαν ότι το σύστημα διαχείρισης ποιότητας ήταν υποβαθμισμένο και ήγειρε σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων των μελετών βιοϊσοδυναμίας (κλινικό και βιοαναλυτικό μέρος) που διενεργήθηκαν στον CRO.

Προκειμένου να καταδειχθεί η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω φαρμάκων, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και οι αιτούντες για τα προϊόντα που αφορά η παρούσα διαδικασία κλήθηκαν να υποβάλουν παρατηρήσεις σχετικά με τον αντίκτυπο που έχουν οι σοβαρές ανησυχίες για την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης της ποιότητας και τη συνολική αξιοπιστία των δεδομένων που παρήγαγε η Synapse στην (στις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας ή στην (τις) αίτησή (-εις) τους, και να προσκομίσουν αποδεικτικά στοιχεία για τη βιοϊσοδυναμία (π.χ. δοκιμές βιοϊσοδυναμίας) με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ χρησιμοποιώντας εναλλακτικά δεδομένα.

Οι αιτήσεις για γενόσημα φάρμακα, δηλαδή οι αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, πρέπει να αποδεικνύουν τη βιοϊσοδυναμία. Στόχος της τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας είναι να καταδειχθεί ισότιμη βιοφαρμακευτική ποιότητα μεταξύ του γενόσημου φαρμάκου και του φαρμάκου αναφοράς ώστε να καταστεί εφικτή η σύνδεση των προκλινικών και των κλινικών δοκιμών που σχετίζονται με το φάρμακο αναφοράς. Γίνονται δεκτά μόνον τα φάρμακα αναφοράς που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 6 και του άρθρου 8 της εν λόγω οδηγίας.

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας των δύο φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να μην κυμαίνεται εντός των αποδεκτών προκαθορισμένων ορίων. Τα όρια αυτά έχουν καθοριστεί προκειμένου να διασφαλιστεί συγκρίσιμη *in-vivo* απόδοση, δηλαδή ομοιότητα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από το προκαθορισμένο ανώτατο όριο, ήτοι τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία ενδέχεται να είναι υψηλότερη από την επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι χαμηλότερη από το προκαθορισμένο κατώτατο όριο, ήτοι τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου αναφοράς, η έκθεση στη δραστική ουσία ενδέχεται να υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξη της ή την πλήρη έλλειψή της.

Σε αιτήσεις για υβριδικά φαρμακευτικά προϊόντα, δηλ. αιτήσεις που υποβάλλονται δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, καθώς και για φαρμακευτικά προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, δηλ. δυνάμει του άρθρου 10α της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η ανάγκη για μελέτες βιοϊσοδυναμίας καθορίζεται κατά περίπτωση. Ωστόσο, στις περιπτώσεις όπου κρίθηκε απαραίτητη η τεκμηρίωση της ισοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην υποβληθείσα επιστημονική βιβλιογραφία προκειμένου να καταστεί δυνατή η σύνδεση των προκλινικών δοκιμών και των κλινικών δοκιμών που σχετίζονται με το φάρμακο αναφοράς ή με την υποβληθείσα επιστημονική βιβλιογραφία, ισχύουν οι ίδιες αρχές. Ελλείψει αξιόπιστων δεδομένων που να τεκμηριώνουν τη βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή, για προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία, η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων για τα οποία έχει χορηγηθεί ή επιδιώκεται να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας βάσει μόνο των δεδομένων που προέκυψαν από τη Synapse για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα προβλημάτων ασφάλειας/ανεκτικότητας ή αποτελεσματικότητας.

Η CHMP δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο κρίσιμες παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική στις εγκαταστάσεις να έχουν επηρεάσει την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των εν λόγω μελετών και θεωρεί ότι οι μελέτες δεν είναι αξιόπιστες για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Μολονότι αναγνωρίζεται ότι οι έλεγχοι ή οι επιθεωρήσεις που διενεργήθηκαν στο παρελθόν στη Synapse ενδέχεται να είχαν θετικά αποτελέσματα, η απουσία ευρημάτων δεν εγγυάται ότι τα δεδομένα δεν έχουν επηρεαστεί, δεδομένου ότι οι παρατυπίες ως προς την ορθή κλινική πρακτική ενδέχεται να μην έχουν εντοπιστεί ακόμη και αν υπάρχουν. Τα ευρήματα που

προσδιορίστηκαν σε σχέση με τα δεδομένα που προέκυψαν στη Synapse θεωρείται ότι αντικατοπτρίζουν ευρύτερα προβλήματα όσον αφορά την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης της ποιότητας και τη συνολική αξιοπιστία όλων των δεδομένων που παράγονται στη Synapse, ενώ η επανεξέταση ή ο έλεγχος αναξιόπιστων δεδομένων δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των ανησυχιών. Ως εκ τούτου, κρίνεται ότι τα επιχειρήματα που προβλήθηκαν δεν τεκμηριώνουν ότι οι εν λόγω μελέτες είναι αξιόπιστες.

Επιπροσθέτως, η CHMP είναι της άποψης ότι ο μη εντοπισμός ενδείξεων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις, καθώς δεν τεκμηριώνεται ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης είχαν σχεδιαστεί ώστε να εντοπίζουν τέτοιου είδους ενδείξεις. Το σημαντικότερο είναι ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας.

Υποβλήθηκαν αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν με προϊόντα αναφοράς εκτός ΕΕ. Τα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός ΕΕ δεν πληρούν τον ορισμό του «φαρμάκου αναφοράς» που παρέχεται στο άρθρο 10 παράγραφος 2 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Ως εκ τούτου, αποτελέσματα από μελέτες βιοϊσοδυναμίας που χρησιμοποιούν φάρμακα αναφοράς τα οποία κυκλοφορούν εκτός της ΕΕ δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας.

Συμπερασματικά, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 10 ή του άρθρου 10α της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, λόγω της έλλειψης τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ βάσει αξιόπιστων αποδεικτικών στοιχείων ή, προκειμένου για προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, επειδή δεν αποδεικνύεται η συνάφεια των δεδομένων της επιστημονικής βιβλιογραφίας που υποστηρίζουν το φαρμακευτικό προϊόν και καταδεικνύουν ότι η δραστική ουσία του φαρμάκου βρίσκεται σε καθιερωμένη ιατρική χρήση από δεκαετίας. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορούν να τεκμηριωθούν και, συνεπώς, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Προκειμένου να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία, υποβλήθηκαν εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολογήθηκε δεόντως η απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας βάσει του συστήματος βιοφαρμακευτικής ταξινόμησης (BCS) για τα ακόλουθα:

- φαρμακευτικά προϊόντα:
 - ο Norτριπτυλίνη: δισκία νορτριπτυλίνης επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο της Alisa Healthcare Research Limited και της Pharmafile Limited·
 - ο Σιταγλιπτίνη: Anau, Σιταγλιπτίνη PharOs, Σιταγλιπτίνη Genericon, Σιταγλιπτίνη + pharma, Sitagla, Σιταγλιπτίνη Sandoz GmbH, Σιταγλιπτίνη Sandoz, Σιταγλιπτίνη Hexal, Σιταγλιπτίνη GNR, Σιταγλιπτίνη 1 A Pharma, Σιταγλιπτίνη Sandoz Farmaceutica, Σιταγλιπτίνη Evolugen· Σιταγλιπτίνη DOC Generici·
 - ο Σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη (μόνο 50/1000 mg): Sipactimet, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη PharOS, Σιταγλιπτίνη/Υδροχλωρική μετφορμίνη Genericon, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη +pharma, σιταγλιπτίνη/χλωριούχος μετφορμίνη Genericon, Σιταγλιπτίνη/Υδροχλωρική μετφορμίνη Genericon, Σιταγλιπτίνη/Υδροχλωρική Μετφορμίνη +pharma, Sitaglamet, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη BGR, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη Sandoz GmbH, Σιταγλιπτίνη/Υδροχλωρική μετφορμίνη Sandoz, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη Hexal, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη GNR, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη 1 A PHARMA, Σιταγλιπτίνη/Μετφορμίνη Evolugen, Σιταγλιπτίνη/Υδροχλωρική μετφορμίνη DOC Generici, Condias Combi· και
- τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για την Gitas και την Condias (σιταγλιπτίνη).

Η CHMP θεωρεί ότι η βιοϊσοδυναμία των εν λόγω προϊόντων έχει αποδειχθεί και συνιστά τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται ανωτέρω, καταλήγει δε στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, έχει αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς της ΕΕ με τη χρήση εναλλακτικών δεδομένων.

Εναλλακτικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν σε διαφορετικό CRO (όχι από τη Synapse) υποβλήθηκαν ως βασικά αποδεικτικά στοιχεία για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας της μετορμίνης – Win Medica, της σουνιτινίμπης – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd και Pharmevid s.r.o., της φεσοτεροδίνης – Genus Pharmaceuticals Limited, καθώς και του ουρσοδεοξυχολικού οξέος – Teva B.V, Teva UK Limited. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της μετορμίνης – Win Medica, της σουνιτινίμπης – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A, Sapiens Pharmaceuticals Ltd και Pharmevid s.r.o., Fesoterodine – Genus Pharmaceuticals Limited και του ουρσοδεοξυχολικού οξέος – Teva B.V, Teva UK Limited δεν επηρεάστηκε από τις ανησυχίες σχετικά με τις μελέτες που διενεργήθηκαν από τη Synapse και εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας.

Όλοι οι άλλοι ΚΑΚ/αιτούντες δεν υπέβαλαν αποδεικτικά στοιχεία που να καταδεικνύουν τη βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων τους. Δεν είναι δυνατόν να θεωρηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 10 ή του άρθρου 10α της οδηγίας 2001/83/EK, δεδομένου ότι δεν τεκμηριώθηκε η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην αγορά της ΕΕ ή δεν αποδείχθηκε η συνάφεια των δεδομένων της επιστημονικής βιβλιογραφίας που υποστηρίζουν το φαρμακευτικό προϊόν έναντι του φαρμάκου αναφοράς και καταδεικνύουν ότι η δραστική ουσία του φαρμάκου βρίσκεται σε καθιερωμένη ιατρική χρήση από δεκαετίας. Δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των υπό εξέταση φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική. Ως εκ τούτου, η CHMP θεωρεί ότι όλες οι συναφείς αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, εκτός αυτών που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο της παρούσας ενότητας, δεν πληρούν επί του παρόντος τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα σχετικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο της παρούσας ενότητας (οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και οι άδειες κυκλοφορίας αναφέρονται στο παράρτημα IB).

Η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τις εθνικές αρμόδιες αρχές μπορεί να αναβάλλεται στο(α) ενδιαφερόμενο(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ για χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 24 μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα το(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ παύσει(ουν) να θεωρεί(ούν) ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τα κράτη μέλη της ΕΕ, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής. Ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν που παρατίθεται στο Παράρτημα IB μπορεί να θεωρηθεί κρίσιμης σημασίας από το(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ βάσει αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στο(α) αντίστοιχο(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου.

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της γνώμης της CHMP τον Δεκέμβριο του 2023, οι αιτούντες/ΚΑΚ Sandoz B.V. όμιλος εταιρειών, Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., PharOs — Pharmaceutical Oriented Services Ltd. όμιλος εταιρειών, Aurobindo Pharma Limited όμιλος εταιρειών και Remedica Ltd., ορισμένοι από τους οποίους εκπροσωπούν αιτούντες/ΚΑΚ που προσδιορίζονται αναλυτικά στη συνέχεια και στην έκθεση

αξιολόγησης, ζήτησαν να επανεξεταστεί η γνώμη της CHMP σχετικά με την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 31 για τη Synapse Labs Pvt. Ltd., σύμφωνα με το άρθρο 32 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα τους που περιέχουν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, δεφερασιρόξη, εφαιβιρένζη/εμτρικιταβίνη/τενοφοβίρη, ερλοτινίμη, λαπατινίμη, ολανζαπίνη, σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη, σοραφενίμη και σουνιτινίμη. Στις 15 Ιανουαρίου, καθώς και στις 12 και 13 Φεβρουαρίου 2024, οι αιτούντες και οι ΚΑΚ υπέβαλαν λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης της σύστασης της CHMP.

Συζήτηση στους κόλπους της CHMP σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η CHMP έλαβε υπόψη τους λεπτομερείς λόγους που υποβλήθηκαν από τους αιτούντες και τους ΚΑΚ στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας επανεξέτασης, καθώς και τα επιστημονικά δεδομένα στα οποία βασίζονται οι λόγοι αυτοί.

Όσον αφορά τους δύο ισχυρισμούς που βασίζονται στις αναλύσεις των δεδομένων μελέτης, η CHMP επανέλαβε ότι, υπό το πρίσμα της φύσης, της σοβαρότητας και της έκτασης των πρόσθετων ευρημάτων που προέκυψαν μετά την επιθεώρηση που διενεργήθηκε από την AEMPS τον Νοέμβριο του 2020 και το 2022 σε σχέση με τα δεδομένα που παρήγαγε η Synapse, το σύστημα διαχείρισης της ποιότητας θεωρήθηκε ότι ήταν υποβαθμισμένο και προέκυψαν σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των δεδομένων των μελετών βιοϊσοδυναμίας (κλινικό και βιοαναλυτικό μέρος) που διενεργήθηκαν στον CRO. Πράγματι, δεδομένης της αδυναμίας του συστήματος διαχείρισης της ποιότητας να προλάβει και να εντοπίσει την εμφάνιση των ευρημάτων, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αποτυχίας σε άλλους τομείς των δοκιμών. Συνεπώς, η CHMP δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο να υπήρξαν κρίσιμες παρατυπίες στην ορθή κλινική πρακτική στις εγκαταστάσεις οι οποίες να έχουν επηρεάσει την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των εν λόγω μελετών και θεωρεί ότι τα επιχειρήματα που παρουσιάστηκαν δεν αποδεικνύουν την αξιοπιστία των εν λόγω μελετών. Ως εκ τούτου, η CHMP είναι της γνώμης ότι, βάσει των μελετών, η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν μπορεί να αποδειχθεί.

Όσον αφορά την εναλλακτική μελέτη βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκε σε διαφορετικό ερευνητικό κέντρο για την ολανζαπίνη και τα δεδομένα που υποστηρίζουν τον ισχυρισμό περί απαλλαγής από την υποχρέωση υποβολής μελέτης βιοϊσοδυναμίας για τη σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη, η CHMP επισήμανε ότι αυτά τα επιστημονικά δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα για την αρχική της αξιολόγηση και πριν από την αρχική της γνωμοδότηση και, ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 62 παράγραφος 1 πέμπτο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, δεν μπορούσαν να ληφθούν υπόψη κατά την επανεξέταση. Επιπλέον, όσον αφορά την ολανζαπίνη, η CHMP διαφωνεί με τον ΚΑΚ και κρίνει ότι η μελέτη που διενεργήθηκε στη Synapse δεν ήταν καίριας σημασίας προκειμένου να αποδειχθεί ότι τα τρέχοντα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία ολανζαπίνης είναι βιοϊσοδύναμα με την πολυμορφική μορφή της δραστικής ουσίας, καθώς δεν έχει καταδειχθεί ότι η μεταβολή της πολυμορφικής μορφής δεν επηρεάζει τη διαθεσιμότητα του προϊόντος *in vivo*.

Λόγω της αδυναμίας τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με τα φάρμακα αναφοράς που κυκλοφορούν στην ΕΕ, δεν μπορούν να αποδειχθούν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Η CHMP συμφωνεί ότι, όπως και με τη σουνιτινίμη – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd και Pharmevit s.r.o., η σχέση οφέλους-κινδύνου του Nibufar (σουνιτινίμη, Farmex d.o.o) δεν επηρεάστηκε από τις ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με τις μελέτες που διενεργήθηκαν από τη Synapse. Ενώ η μελέτη μετά τη λήψη γεύματος διενεργήθηκε από τη Synapse, η μελέτη υπό καθεστώς νηστείας διενεργήθηκε από διαφορετικό CRO και, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή του EMA σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία του προϊόντος, η μελέτη υπό καθεστώς

νηστίας αρκεί για να υποστηριχθεί η κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας. Αυτό δεν ελήφθη υπόψη κατά την έκδοση της αρχικής γνώμης λόγω τεχνικού ζητήματος. Η οριστική γνώμη επικαιροποιείται αναλόγως.

Βάσει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αρχικής αξιολόγησης και των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης που προέβλεπαν οι ακόλουθοι ΚΑΚ/αιτούντες, η CHMP:

1. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Nibufar είναι θετική και συνιστά τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας.
2. Επιβεβαίωσε τα προηγούμενα πορίσματα της, σύμφωνα με τα οποία η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ δεν έχει καταδειχθεί για τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα/τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που υπόκεινται σε επανεξέταση και των οποίων η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν θεωρείται θετική. Ως εκ τούτου, η CHMP επιβεβαίωσε το πόρισμά της, σύμφωνα με το οποίο οι ακόλουθες αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας δεν πληρούν τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να ανασταλούν:
 - Αβακαβίρη/λαμιβουδίνη (ΚΑΚ: 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, betapharm Arzneimittel GmbH, Dr. Reddy's S.r.l., Stada GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia SA, Dr Reddy's Laboratories Ltd.)
 - Αταζαναβίρη (ΚΑΚ: 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
 - Δαρουναβίρη (ΚΑΚ: 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, 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 S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.)
 - Δεφερασιρόξη (ΚΑΚ: Stada Arzneimittel GmbH, Stada GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
 - Εφαβιρένζη/εμτρίκιταβίνη/τενοφοβίρη (ΚΑΚ: 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
 - Ερλοτινίμπη (ΚΑΚ: 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, Viatri Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatri 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. Αιτούσα: Sandoz Hungaria KFT)

- Λαπατινίμνη (KAK: 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, Staadapharm GmbH)
- Ολανζαπίνη (KAK: 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, PharmConsult s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Αιτούσα: PharmConsul s.r.o.)
- Σιταγλιπτίνη/μετφορμίνη 50/850mg (KAK: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo Ijekovi 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.)
- Σοραφενίμνη (KAK: EG (Eurogenerics) NV, G.L. Pharma GmbH, Hexal AG, LABORATORIO STADA, S.L., Laboratorios Cinfa, S.A., Remedica Ltd, Sandoz – SA-NV, Sandoz B.V., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz d.o.o, Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz GmbH, Sandoz S.R.L., Stada Arzneimittel AG, Sandoz s.r.o., Stada d.o.o., Staadapharm GmbH, Stada M&D Srl. Αιτούσα: Sandoz A/S

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις χορήγησης αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία τα κλινικά ή/και βιοαναλυτικά μέρη των μελετών βιοϊσοδυναμίας εκπονήθηκαν στη Synapse, έναν επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό (CRO) που βρίσκεται στο Kharadi, Pune, στην Ινδία, (υπό την επωνυμία Synapse Labs Pvt. Ltd. όταν συστάθηκε το ερευνητικό κέντρο)
- Η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που παρασχέθηκαν γραπτώς από τους αιτούντες και τους KAK, καθώς και τις πληροφορίες που παρείχε η Synapse. Η Synapse δεν παρείχε νέες πληροφορίες που να αλλάζουν τα συμπεράσματα που διατυπώθηκαν στην κοινοποίηση για τη συγκεκριμένη διαδικασία.
- Η CHMP εξέτασε επίσης τους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλαν γραπτώς οι αιτούντες/KAK.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις χορήγησης αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΑ, υπήρχαν εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.
- Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας/αίτησης άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική για:
 - ο Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας και για τα οποία δεν έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση, ή έχουν υποβληθεί αλλά έχουν θεωρηθεί ανεπαρκή από την CHMP για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, ή, για προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, με το φάρμακο που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία (Παράρτημα ΙΒ).

- ο Αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία δεν υποβλήθηκαν εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση, ή υποβλήθηκαν αλλά κρίθηκαν από την CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα ΙΒ).

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η CHMP καταλήγει στο συμπέρασμα ότι:

- Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία έχει διαπιστωθεί η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα ΙΑ) θα πρέπει να διατηρηθούν, δεδομένου ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας θεωρείται θετική.
- Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από την CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ/φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία (Παράρτημα ΙΒ) θα πρέπει να ανασταλούν, καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας δεν θεωρείται θετική σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Για να αρθεί η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί βάσει σχετικών δεδομένων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ (π.χ. διενεργήθηκε μελέτη βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ) ή, εφόσον πρόκειται για προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, ότι έχει τεκμηριωθεί η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία.

Ορισμένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μπορούν να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας από τα επιμέρους κράτη μέλη της ΕΕ κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στο(α) αντίστοιχο(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου. Στις περιπτώσεις που με βάση τα παραπάνω κριτήρια οι αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών της ΕΕ θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας μπορεί να αναβάλλεται για όσο χρονικό διάστημα το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας. Αυτή η περίοδος αναβολής δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 24 μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα το(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ παύσουν να θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της(των) αντίστοιχης(ων) άδειας(ών) κυκλοφορίας. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από το(α) κράτος(η) μέλος(η) της ΕΕ, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ/αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

- Οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από την CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα ΙΒ) δεν πληρούν τα κριτήρια για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δεδομένου ότι τα στοιχεία που

υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και, σύμφωνα με το άρθρο 26 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική.

- δ. Η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί για τις αιτήσεις χορήγησης αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΑ.