

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Hispaania ravimi- ja meditsiiniseadmeamet (AEMPS) tegi hea kliinilise tava kaugkontrolli lepingulise uuringuorganisatsiooni Synapse Labs Pvt. Ltd. (edaspidi „Synapse“) bioekvivalentsusrajatistes aadressil Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (India) ja Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India.

Kontrolli jooksul teatatud tulemused seavad tugeva kahtluse alla kontrollitud lepingulises uuringuorganisatsioonis tehtud bioekvivalentsusuuringute andmete (kliinilise ja bioanalüütilise osa) valiidsuse ja usaldusväärsuse. Kontrolli käigus kontrolliti aastatel 2009–2019 tehtud uuringuid ja Synapse'i aastate 2009–2022 kvaliteedijuhtimissüsteemi. Tuvastati viis (5) kriitilist puudust ja üks (1) oluline puudus.

- Lepinguline uuringuorganisatsioon ei suutnud tõendada arvutipõhiste süsteemide / bioanalüüsi ja andmehalduse asjakohasust, et tagada bioanalüütiliste ja kliiniliste andmete terviklus. Kokkuvõttes puudusid lepingulisel uuringuorganisatsioonil kuni 2023. aastani kindlad kvaliteedijuhtimissüsteemi meetmed, menetlused ja kontroll saadud andmete tervikluse üle (4 kriitilist puudust).
- Aastatel 2013–2018 tehtud enam kui 20 uuringus täheldati olulisi farmakokineetika kõrvalekaldeid (st mitu kattuvate plasma aja-kontsentratsiooni profiilidega uuringus osalejate paari). Seda asjaolu peeti muu aktsepteeritava põhjenduse puudumisel profiilide dubleerimiseks (1 kriitiline puudus).
- Kliiniliste ja bioanalüütiliste uuringute lähtedokumentatsioon ei olnud selgelt ja üheselt määratud (1 oluline puudus).
- Lepinguline uuringuorganisatsioon tunnistas enamikku tuvastatud puudustest. Olulistest lahkavamustest ega faktivigadest ei teatatud. Lepinguline uuringuorganisatsioon ei suutnud välistada andmete võimalikku tahtlikku moonutamist, mida kontrolli tulemusel peetakse potentsiaalselt kahjustavaks ka lepingulise uuringuorganisatsiooni kvaliteedijuhtimissüsteemile ja uuringuorganisatsiooni tehtud uuringutele.

Mitme aasta jooksul täheldatud läbivate ja süstemaatiliste puuduste tõttu, mis on kahjustanud ka kvaliteedijuhtimissüsteemi, leitakse, et need on otseselt mõjutanud vastavust heale kliinilisele tavale ja andmete usaldusväärsust, mis seab tõsise kahtluse alla Synapse'i koostatud analüütiliste ja kliiniliste andmete vastuvõetavuse.

Hispaania algatas 27. juunil 2023 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju ELi liikmesriikide poolt Synapse'i rajatistes tehtud uuringute alusel heakskiidetud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule, samuti käimasolevatele menetlustele, ning anda soovitus asjaomaste müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Hispaania ravimi- ja meditsiiniseadmeameti novembris 2020 ja 2022 tehtud kontrolli ajal tuvastatud puuduste raskus ja ulatus seoses Synapse'is koostatud andmetega, tõendasid, et kvaliteedijuhtimissüsteem oli kahjustatud, ja seadsid tõsise kahtluse alla lepingulises uuringuorganisatsioonis tehtud bioekvivalentsusuuringute (kliinilise ja bioanalüütilise osa) valiidsuse ja usaldusväärsuse.

Et tõendada asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski positiivset tasakaalu, paluti käesoleva menetlusega hõlmatud ravimite müügiloo hoidjatel ja taotlejatel kommenteerida, mis mõju avaldavad

nende müügiloale (müügilubadele) või taotlus(t)ele tõsised kahtlused seoses kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse ja Synapse'is koostatud andmete üldise usaldusväärsusega, ning esitada bioekvivalentsuse tõendid (nt bioekvivalentsusuuringud) ELi võrdlusravimiga, kasutades muudest allikatest pärit andmeid.

Geneeriliste ravimite müügiloa taotlustes, st direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 kohastes taotlustes, tuleb tõendada bioekvivalentsust. Bioekvivalentsuse tõendamise eesmärk on näidata geneerilise ravimi ja võrdlusravimi biofarmatseutilise kvaliteedi võrdväärsust, et võimaldada võrdlusravimiga seotud prekliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute ülekandmist. Aktsepteeritakse ainult võrdlusravimeid, mis on saanud müügiloa nimetatud direktiivi artikli 6 alusel ja kooskõlas sama direktiivi artikli 8 sätetega.

Kui bioekvivalentsus ei ole tõestatud, ei saa geneerilise ravimi ohutust ja efektiivsust ekstrapoleerida ELi võrdlusravimi alusel, sest nende kahe ravimi võrdluses ei pruugi toimeaine biosaadavus olla eelmääratletud vastuvõetavates piirides. Need piirid kehtestatakse, et tagada võrreldav *in vivo* toimivus, st ohutuse ja efektiivsuse sarnasus. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on suurem kui eelmääratletud ülempiir, võib võrdlusravimi biosaadavus põhjustada patsientide kavandatust suuremat kokkupuudet toimeainega, mistõttu võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus või raskusaste. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on väiksem kui eelmääratletud alampiir, võib võrdlusravimi biosaadavus põhjustada kavandatust väiksemat kokkupuudet toimeainega, mis võib põhjustada efektiivsuse vähenemist, ravitoime hilinemist või isegi puudumist.

Hübriidravimite (st direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 kohaste ravimite) ja hästi tõestatud kasutusega ravimite (st direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10a kohaste ravimite) müügiloa taotluste korral määratakse bioekvivalentsusuuringute vajadus iga juhtumi korral eraldi. Kui samaväärsuse tõendamist ELi võrdlusravimiga või esitatud teaduskirjanduses viidatud ravimiga peeti siiski oluliseks, et võimaldada prekliiniliste katsete ja võrdlusravimiga või esitatud teaduskirjandusega seotud kliiniliste uuringute ülekandmist, kehtisid samad põhimõtted. ELi võrdlusravimiga või hästi tõestatud kasutusega ravimite korral teaduskirjanduses viidatud ravimitega bioekvivalentsust tõendavate usaldusväärsete andmete puudumisel ei saa bioekvivalentsuse tõendamiseks ainult Synapse'is koostatud andmete põhjal müügiloa saanud või müügiluba taotlevate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu pidada positiivseks, sest ei saa välistada võimalikke ohutuse/taluvuse või efektiivsuse probleeme.

Inimravimite komitee ei saa põhjendatud kahtluseta välistada, et uuringukohas esinevad olulised hea kliinilise tava rikkumised ei ole kahjustanud kõnealuste uuringute valiidsust ja usaldusväärsust, ja on seisukohal, et neile uuringutele ei saa tugineda, et tõendada bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga. Kuigi tunnistatakse, et varem Synapse'is tehtud audititel või kontrollidel võisid olla positiivsed tulemused, ei taga leidude puudumine, et andmed ei olnud mõjutatud, sest hea kliinilise tava rikkumised võivad jääda avastamata isegi siis, kui need esinevad. Leitakse, et Synapse'i andmetega seoses tuvastatud puudused kajastavad ulatuslikumaid probleeme seoses kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse ja Synapse'is koostatud andmete üldise usaldusväärsusega ning probleeme ei saa lahendada mitteusaldusväärsete andmete läbivaatamise või auditiga. Seetõttu leitakse, et need väited ei tõesta, et nimetatud uuringutele saab tugineda.

Lisaks on inimravimite komitee arvamisel, et see, et ravimiohutuse järelevalve ei tuvastanud signaale, ei anna piisavat kindlust, sest ei ole tõestatud, et ravimiohutuse järelevalve tegevused võivad olla kavandatud sellise signaali tuvastamiseks. Veelgi olulisem on, et ravimiohutuse järelevalve tegevused ei saa asendada bioekvivalentsuse tõendamist.

Esitatud on ELi-väliste võrdlusravimitega tehtud bioekvivalentsusuuringute tulemused. ELi-välised ravimid ei vasta direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 2 punktis a sätestatud „võrdlusravimi“ määratlusele. Seega ei saa selliste bioekvivalentsusuuringute tulemusi, milles on kasutatud ELi-välist võrdlusravimit, aktsepteerida bioekvivalentsuse tõendamiseks.

Kokkuvõttes ei saa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 või 10a nõudeid pidada täidetuks, kui puudub usaldusväärselt tõestatud bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga või kui seoses hästi tõestatud kasutusega ravimitega ei ole tõendatud, kuidas on teaduskirjanduses viidatud vähemalt kümne aasta jooksul kasutatud ravimit toetavad andmed asjakohased hästi tõestatud ravimi korral. Ravimite efektiivsust ja ohutust ei ole võimalik kindlaks teha ning seega ei saa kasulikkuse ja riski tasakaalu pidada positiivseks.

Bioekvivalentsuse tõendamiseks esitati muudest allikatest pärit bioekvivalentsuse andmed või asjakohane põhjendus biofarmatseutiliste ainete klassifitseerimise süsteemil põhinevatest bioekvivalentsusuuringutest loobumiseks seoses järgmistega:

- ravimid:
 - nortriptüliin: nortriptüliini õhukese polümeerikattega tabletid Alissa Healthcare Research Limited ja Pharmafile Limited;
 - sitagliptiin: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici;
 - sitagliptiin/metformiin (ainult 50/1000 mg): Sipactimet, Sitagliptin/Metformin PharOS, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metformin +pharma, sitagliptin/metforminklorid Genericon, Sitagliptine/Metformine hydrochloride Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid +pharma, Sitaglamet, Sitagliptin/Metformin BGR, Sitagliptin/Metformin Sandoz GmbH, Sitagliptin/ Metformin Hydrochloride Sandoz, Sitagliptin/Metformin Hexal, Sitagliptine/Metformine GNR, Sitagliptin/Metformin 1 A PHARMA, Sitagliptine/Metformine Evolugen, Sitagliptine/Metformine hydrochloride DOC Generici, Condias Combi ning
- Gitase ja Condiase (sitagliptiin) müügiloa taotlused.

Inimravimite komitee leiab, et nende ravimite bioekvivalentsus on tõestatud, soovib eespool nimetatud müügilubade säilitamist ning järeldab, et müügiloa taotluse korral on bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga tõestatud muudest allikatest pärit andmete abil.

Muudele bioekvivalentsusuuringutele, mis tehti mõnes muus lepingulises uuringuorganisatsioonis, ja mitte Synapse'is tehtud uuringutele viidati keskse tõendina metformiini (Win Medica), sunitiniibi (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd ja Pharmevit s.r.o.), fesoterodiini (Genus Pharmaceuticals Limited) ja ursodeoksükoolhappe (Teva B.V, Teva UK Limited) bioekvivalentsuse tõendamisel. Inimravimite komitee järeldas, et Synapse'i uuringutega seotud probleemid ei kahjustanud ravimite metformiin (Win Medica), sunitiniib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd. ja Pharmevit s.r.o.), fesoterodiin (Genus Pharmaceuticals Limited) ja ursodeoksükoolhappe (Teva B.V, Teva UK Limited) kasulikkuse ja riski tasakaalu, ning soovitas müügiloa säilitada.

Kõik muud müügiloa hoidjad / taotlejad ei esitanud tõendeid, mis tõestaksid nende ravimite bioekvivalentsust. Kui bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga ei ole tõestatud või kui ei ole tõestatud, kuidas ravimit toetavad andmed seoses teaduskirjanduses viidatud ravimiga, mis tõendavad, et asjaomase ravimi toimeainet on kasutatud vähemalt kümme aastat, on asjakohased hästi tõestatud meditsiinilise kasutusega ravimi korral, ei saa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 või 10a nõudeid pidada täidetuks, asjaomaste ravimite efektiivsust ja ohutust ei ole võimalik kindlaks teha ning seetõttu ei saa kasulikkuse ja riski tasakaalu pidada positiivseks. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et kõik asjaomased müügiloa taotlused, mida ei ole loetletud selle jaotise eelmises lõigus, ei vasta praegu

müügiloo andmise kriteeriumidele, ning soovitas peatada kõigi nende ravimite müügiload, mida ei ole loetletud selle jaotise eelmises lõigus (müügilubade taotlused ja müügiload on loetletud IB lisas).

Asjaomased liikmesriigid võivad asjaomaste riiklike pädevate asutuste poolt kriitilise tähtsusega ravimiks peetava ravimi müügiloo peatamise edasi lükata kuni 24 kuuks alates komisjoni otsusest. Kui liikmesriigid ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitilise tähtsusega ravimiks, peatatakse asjaomane müügiluba. Nende ravimite kohta, mida liikmesriigid peavad kriitilise tähtsusega ravimiteks, esitavad müügiloo hoidjad bioekvivalentsuse uuringu ELi võrdlusravimiga 12 kuu jooksul alates komisjoni otsusest. Liikmesriik võib (liikmesriigid võivad) pidada IB lisas loetletud ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks täitmata ravivajaduse hindamise alusel, arvestades sobiva muu ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis (asjaomastes liikmesriikides) ja, kui asjakohane, ravitava haiguse olemust.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast inimravimite komitee arvamuse vastuvõtmist detsembris 2023 taotlesid taotlejad / müügiloo hoidjad Sandoz B.V. kontsern, 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. kontsern, Aurobindo Pharma Limited kontsern ja Remedica Ltd., kellest mõni esindab mitut taotlejat / müügiloo hoidjat, nagu on täpsustatud allpool ja hindamisaruandes, inimravimite komitee arvamuse taasläbivaatamist artikli 31 kohase esildise kohta seoses ravimitega, mis sisaldavad abakaviiri/lamivudiini, atasanaviiri, darunaviiri, deferasiroksi, efavirensit/emtritsitabiini/tenofoviiri, erlotiniibi, lapatiniibi, olansapiini, sitagliptiini/metformiini, sorafeniibi ja sunitiniibi. Taotlejad ja müügiloo hoidjad esitasid 15. jaanuaril ning 12. ja 13. veebruaril 2024 inimravimite komitee soovitusel taasläbivaatamise üksikasjalikud alused.

Inimravimite komitee arutelu taasläbivaatamise aluste kohta

Inimravimite komitee arutas taasläbivaatamise menetluse raames taotlejate ja müügiloo hoidjate esitatud üksikasjalikke põhjendusi ja nende põhjenduste aluseks olevaid teaduslikke andmeid.

Seoses kahe taotlusega, mis põhinesid uuringuandmete analüüsil, kordas inimravimite komitee, et arvestades Hispaania ravimi- ja meditsiiniseadmeameti poolt novembris 2020 ja 2022 tehtud kontrolli käigus tuvastatud puuduste olemust, raskust ja ulatust seoses Synapse'is koostatud andmetega, peeti kvaliteedijuhtimissüsteemi kahjustatuks ja tekkisid tõsised kahtlused lepingulises uuringuorganisatsioonis tehtud bioekvivalentsusuuringute (kliinilise ja bioanalüütilise osa) valiidsuse ja usaldusväärsuse suhtes. Arvestades kvaliteedijuhtimissüsteemi suutmatust ennetada ja tuvastada puuduste esinemist, ei saa välistada puudusi uuringute muudes valdkondades. Seega ei saa inimravimite komitee põhjendatud kahtlusest välistada, et hea kliinilise tava kriitilised rikkumised tegevuskohas ei ole kahjustanud nimetatud uuringute valiidsust ja usaldusväärsust, ning esitatud argumendid ei tõenda, et nimetatud uuringutele saaks tugineda. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusele, et uuringutele ei saa tugineda, et tuvastada bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga.

Seoses muu bioekvivalentsusuuringuga, mis tehti muus rajatises olansapiini kohta, ja andmetega, mis toetavad taotlust bioekvivalentsusuuringutest loobumiseks sitagliptiini/metformiini korral, märkis inimravimite komitee, et need teadusandmed ei olnud esialgseks hindamiseks ja enne esialgset arvamust kättesaadavad ning seega ei saanud komitee neid määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõike 1 viienda lõigu kohaselt taasläbivaatamisel arvesse võtta. Lisaks ei olda olansapiini korral müügiloo hoidjaga ühel arvamusele, et Synapse'is tehtud uuring ei olnud keskne tõendamaks praeguste olansapiini suus dispergeeruvate tablettide bioekvivalentsust toimeaine polümorfse vormiga II, sest ei ole tõendatud, et polümorfse vormi muutus ei kahjusta ravimi *in vivo* saadavust.

Et bioekvivalentsus ELi võrdlusravimitega ei ole tõendatud, ei ole võimalik kinnitada asjaomaste ravimite efektiivsust ja ohutust ning seega ei saa kasulikkuse ja riski tasakaalu pidada positiivseks.

Inimravimite komitee nõustub, et sarnaselt ravimiga Sunitinib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd. ja Pharmevid s.r.o.) ei mõjutanud Synapse'i uuringutega seotud probleemid ravimi Nibufar (sunitiniib, Farmex d.o.o) kasulikkuse ja riski tasakaalu. Kuigi täis kõhuga tehtud uuring tehti Synapse'is ja tühja kõhuga uuring muus lepingulises uuringuorganisatsioonis, on vastavalt EMA ravimiteabe bioekvivalentsuse suunistele tühja kõhuga tehtud uuring piisav, et tõendada bioekvivalentsust. Esialgses arvamuses ei võetud seda arvesse tehnilise probleemi tõttu. Lõplikku arvamust ajakohastatakse vastavalt.

Tuginedes kõigile olemasolevatele andmetele, sealhulgas esmase hindamismenetluse ajal esitatud teabele ja tuvastatud müügiloo hoidjate / taotlejate esitatud taasläbivaatamise üksikasjalikele põhjendustele, tegi inimravimite komisjon järgmist:

1. järeldas, et Nibufari kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, ja soovib müügiloo säilitada;
2. kinnitas oma varasemaid järeldusi, et bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga ei ole tõendatud muude taasläbivaatamisele kuuluvate ravimite / müügiloo taotluste korral, mille kasulikkuse ja riski tasakaalu ei peeta soodsaks. Seetõttu kinnitas inimravimite komitee oma järeldust, et järgmised müügiloo taotlused ei vasta loa andmise kriteeriumidele ning et järgmiste ravimite müügiload tuleb peatada:
 - abakaviir/lamivudiin (müügiloo hoidjad: 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., Stadapharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.);
 - atasanaviir (müügiloo hoidjad: 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);
 - darunaviir (müügiloo hoidjad: 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 S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.);
 - deferasiroks (müügiloo hoidjad: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited);
 - efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir (müügiloo hoidjad: 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);
 - erlotiniib (müügiloo hoidjad: 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. Taotleja: Sandoz Hungaria KFT);

- lapatiniib (müügiloa hoidjad: 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);
- olansapiin (müügiloa hoidjad: 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. Taotleja: PharmConsul s.r.o.);
- sitagliptiin/metformiin 50/850 mg (müügiloa hoidjad: +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.);
- sorafeniib (müügiloa hoidjad: 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., Stadapharm GmbH, Stada M&D Srl. Taotleja: Sandoz A/S).

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee käsitles direktiivi 2001/83/ECÜ artikli 31 kohases menetluses nende ravimite müügilube ja müügilubade taotlusi, mille bioekvivalentsusuuringute kliiniline ja/või bioanalüütiline osa toimus Kharadis, Punes (India) asuvas lepingulises uuringuorganisatsioonis Synapse, alates tegevuskoha asutamisest nime all Synapse Labs Pvt. Ltd.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kättesaadavad andmed ning müügiloo hoidjate ja taotlejate kirjalikult esitatud teabe, samuti Synapse'i esitatud teabe. Synapse ei esitanud uut teavet, mis oleks muutnud selle menetluse teatistes esitatud järeldusi.
- Inimravimite komitee arutas ka müügiloo hoidjate / taotlejate kirjalikult esitatud taasläbivaatamise põhjendusi.
- Komitee järeldas, et IA lisa nimetatud müügilubade ja müügilubade taotluste kohta oli olemas muid andmeid, et tõestada bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga.
- Komitee järeldas, et andmed, mis toetavad müügilube / müügilubade taotlusi, on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne järgmiste korral:
 - müügiloo ravimid, mille bioekvivalentsuse kohta ei esitatud lisaandmeid või põhjendusi või esitati lisaandmeid või põhjendusi, mis ei olnud inimravimite komitee arvates piisavad selleks, et määrata bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga või hästi tõestatud kasutusega ravimite korral teaduskirjanduses viidatud ravimitega (IB lisa);
 - müügiloo taotlused, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsuse lisaandmeid või põhjendusi või esitati bioekvivalentsuse lisaandmeid või põhjendusi, mis ei olnud inimravimite

komitee arvates piisavad selleks, et määrata bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga (IB lisa).

Seetõttu otsustab inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 kohaselt järgmist:

- a. Ravimite müügiload, mille bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga on tõestatud (IA lisa), tuleb säilitada, sest nende ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne.
- b. Peatada tuleb nende ravimite müügiload, mille bioekvivalentsuse kohta ei esitatud andmeid või põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõendada bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga / teaduskirjanduses viidatud ravimiga (IB lisa), sest müügilube toetavad andmed on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski tasakaalu ei peeta seega soodsaks vastavalt direktiivi 2001/83/ECÜ artiklile 116.

Müügilubade peatamise lõpetamiseks peavad müügiloa hoidjad esitama tõendid, et bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on tõestatud asjakohaste andmete alusel vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 nõuetele (nt bioekvivalentsuse uuring ELi võrdlusravimiga) või hästi tõestatud kasutusega ravimite korral, kui see on kohaldatav, on tõestatud bioekvivalentsus teaduskirjanduses viidatud ravimiga.

Iga ELi liikmesriik võib pidada mõnda neist ravimitest kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib jääda rahuldamata, arvestades muu sobiva ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis ja, kui asjakohane, ravitava haiguse olemust. Kui asjakohased ELi liikmesriikide pädevad asutused leiavad nende kriteeriumide alusel, et ravim on kriitilise tähtsusega, võidakse asjaomaste müügilubade peatamine edasi lükata perioodi võrra, mille jooksul peetakse ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks. See periood ei tohi olla pikem kui 24 kuud alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriik (liikmesriigid) ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitiliseks, peatatakse asjaomane müügiluba (asjaomased müügiload). Nende ravimite kohta, mida ELi liikmesriigid peavad kriitilise tähtsusega ravimiteks, esitavad müügiloa hoidjad ELi võrdlusravimiga / teaduskirjanduses viidatud ravimiga bioekvivalentsuse uuringu 12 kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

- c. Müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsuse andmeid ega põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõendada bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga (IB lisa), ei vasta müügiloa andmise tingimustele, sest müügilube toetavad andmed on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 26 kohaselt soodne.
- d. Ravimid, mille müügiloa taotluses on bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga tõestatud, on loetletud IA lisas.