

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A gyógyszerekért és orvostechnikai eszközökért felelős spanyol hatóság (AEMPS) távoli GCP inspekción végzett a biológiai egyenértékűséggel (BE) foglalkozó létesítményekben a Synapse Labs Pvt. Ltd.-nél (a továbbiakban: Synapse), amely a Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (India) és Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India címen található szerződéses kutatási szervezet (CRO).

Az inspekción során jelentett megállapítások súlyos kétségeket vetnek fel a CRO-nál végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok (klinikai és bioanalitikai rész) adatainak validitását és megbízhatóságát illetően. Az inspekción a 2009 és 2019 között zajló vizsgálatokat, valamint a 2009–2022-es időszakra vonatkozóan a Synapse minőségirányítási rendszerét (QMS) vizsgálta. Öt (5) kritikus megállapítást (CF) és egy (1) súlyos megállapítást azonosítottak:

- A CRO nem tudta bizonyítani a számítógépes rendszerek/bioanalízis és adatkezelés megfelelőségét a bioanalitikai és klinikai adatok integritásának biztosításához. A CRO-nál összességében 2023-ig nem voltak érvényben megbízható QMS-intézkedések és -eljárások, sem a generált adatok integritására irányuló QMS-ellenőrzés (4 CF).
- A 2013 és 2018 között végzett több mint 20 vizsgálatban jelentős farmakokinetikai anomáliákat figyeltek meg (azaz több olyan alanypár volt, akiknél átfedésben voltak a plazmakoncentráció időbeli alakulásának profiljai). Ez a tény más elfogadható indoklás hiányában a profilok megkettőzésének tekinthető (1 CF).
- A klinikai és bioanalitikai kutatás forrásdokumentációját nem vezették világosan és egyértelműen (1 súlyos megállapítás).
- A CRO az azonosított megállapítások többségét tudomásul vette. Nem jelezte, hogy érdemben nem ért egyet, sem azt, hogy ténybeli tévedésről van szó. A CRO nem zárta ki az adatok esetleges szándékos félreértelmezését, amely szintén úgy tekinthető, hogy potenciálisan veszélyeztetheti a CRO QMS-ét és a CRO által az inspekción eredményeként elvégzett ellenőrzéseket.

A több év alatt észlelt – eközben a QMS-t is veszélyeztető – megállapítások általános és szisztematikus jellege miatt úgy tekinthető, hogy azok közvetlen hatással vannak a GCP-megfelelésre és az adatok megbízhatóságára, ami súlyos kétségeket vetne fel a Synapse által generált analitikai és klinikai adatok elfogadhatóságát illetően.

Spanyolország 2023. június 27-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg, hogyan befolyásolják a fenti aggályok a tagállamok által a Synapse létesítményeiben végzett vizsgálatok alapján engedélyezett gyógyszerek előny-kockázat profilját, illetve a folyamatban lévő eljárásokat, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy az érintett forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Az AEMPS által 2020 novemberében és 2022-ben a Synapse-nál generált adatokkal kapcsolatban végzett inspekción nyomán feltárt megállapítások súlyossága és mértéke azt jelezte, hogy a minőségirányítási rendszer veszélybe került, és komoly kétségek merültek fel a CRO-nál végzett BE-vizsgálatok (klinikai és bioanalitikai rész) adatainak validitását és megbízhatóságát illetően.

Az érintett gyógyszerek pozitív előny-kockázat profiljának igazolása érdekében az ezen eljárás által érintett termékek forgalombahozatali engedélyének jogosultjait és kérelmezőit felkérték, hogy fejtsék ki észrevételeiket a minőségirányítási rendszer alkalmassága és a Synapse-nál generált adatok

általános megbízhatósága kapcsán a forgalombahozatali engedély(ek)re vagy kérelem(ek)re vonatkozóan felmerülő súlyos aggályok hatásáról, és alternatív adatok (pl. biológiai egyenértékűségi vizsgálatok) felhasználásával bizonyítsák az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűséget.

A generikus gyógyszerekre vonatkozó, azaz a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerinti kérelmek esetében igazolni kell a biológiai egyenértékűséget. A biológiai egyenértékűség megállapításának célja a biofarmakológiai minőség egyenértékűségének igazolása a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer között, annak érdekében, hogy a referencia-gyógyszerrel kapcsolatos preklinikai tesztek és klinikai vizsgálatokat lehessen alapul venni. Csak az említett irányelv 6. cikke alapján és ugyanezen irányelv 8. cikkének rendelkezéseivel összhangban engedélyezett referencia-gyógyszerek elfogadottak.

Amennyiben a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a biztonságosságot és a hatásosságot nem lehet az uniós referencia-gyógyszer alapján extrapolálni a generikus gyógyszerre, mivel a hatóanyag biológiai hasznosíthatósága a két gyógyszer között nem feltétlenül esik az előre meghatározott, elfogadható határértékek közé. Ezeket a határértékeket úgy állapították meg, hogy biztosítsák az összevethető *in vivo* teljesítményt, vagyis a hasonlóságot a biztonságosság és hatásosság tekintetében. Ha a generikus gyógyszer biológiai hasznosíthatósága meghaladja az előre meghatározott felső határértéket, a referencia-gyógyszer biológiai hasznosíthatósága a betegek szándékoltnál nagyobb expozícióját eredményezheti a hatóanyaggal szemben, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságát vagy súlyosságát. Ha a generikus gyógyszer biológiai hasznosíthatósága alacsonyabb, mint az előre meghatározott alsó határérték, a referencia-gyógyszer biológiai hasznosíthatósága a tervezettnél alacsonyabb expozíciót eredményezhet a hatóanyaggal szemben, ami potenciálisan a hatásosság csökkenéséhez, a terápiás hatás késedelméhez vagy akár annak hiányához vezethet.

A hibrid gyógyszerekre, azaz a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerinti, valamint a jól megalapozott gyógyászati felhasználású, azaz a 2001/83/EK irányelv 10a. cikke szerinti gyógyszerekre vonatkozó kérelmekben a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok szükségességét eseti alapon határozzák meg. Ha azonban a referencia-gyógyszerre vonatkozó preklinikai vizsgálatok és klinikai vizsgálatok vagy a benyújtott tudományos szakirodalom alapul vételéhez alapvető fontosságúnak ítélték az uniós referencia-gyógyszerrel vagy a benyújtott tudományos szakirodalomban említett gyógyszerrel fennálló egyenértékűség bizonyítását, ugyanezek az elvek alkalmazandók. Az uniós referencia-gyógyszerrel, illetve – jól megalapozott felhasználású gyógyszer esetén – a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűséget igazoló, megbízható adatok hiányában a biológiai egyenértékűség igazolására kizárólag a Synapse által előállított adatok alapján engedélyezett vagy kérelmezett forgalombahozatali engedéllyel rendelkező készítmények előny-kockázat profilja nem tekinthető pozitívnak, mivel a biztonságossági/tolerálhatósági vagy hatásossági problémák lehetősége nem zárható ki.

A CHMP nem tudja minden kétség nélkül kizárni, hogy a GCP-nek a telephelyen történt kritikus megsértése befolyásolta az említett vizsgálatok hitelességét és megbízhatóságát, és az a véleménye, hogy nem lehet a vizsgálatokra támaszkodni az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség megállapításához. Bár elismert tény, hogy a Synapse-nál korábban elvégzett ellenőrzések, illetve inspekciók pozitív kimenetelűek lehettek, a megállapítások hiánya nem garantálja, hogy az adatokat nem érte befolyásoló hatás, mivel előfordulhat, hogy a GCP megsértését még annak bekövetkezése esetén sem észlelték. Úgy tekinthető, hogy a Synapse által generált adatokkal kapcsolatban azonosított megállapítások szélesebb körű problémákat tükröznek a minőségirányítási rendszer alkalmasságával és a Synapse által generált összes adat általános megbízhatóságával kapcsolatban, és a megbízhatatlan adatok felülvizsgálata vagy ellenőrzése nem alkalmazható az

aggályok kezelésére. Ennek megfelelően az említett érvek nem igazolják, hogy az említett vizsgálatokra lehet támaszkodni.

Emellett a CHMP véleménye szerint a farmakovigilanciái szignálok azonosításának hiánya nem kellően megnyugtató, mivel nem állapították meg, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek alkalmasak lehetnek az ilyen szignálok észlelésére. Ennél is fontosabb, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek nem helyettesíthetik a biológiai egyenértékűség igazolását.

Nem uniós referenciakészítményekkel végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok eredményeit nyújtották be. A nem uniós gyógyszerek nem felelnek meg a „referencia-gyógyszerre” vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 10. cikke (2) bekezdésének a) pontjában szereplő fogalommeghatározásnak. A nem uniós referenciakészítményekkel végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok eredményei ezért nem fogadhatók el az említett biológiai egyenértékűség igazolására.

Következésképpen a 2001/83/EK irányelv 10. vagy 10a. cikkében szereplő követelmények nem tekinthetők teljesítettnek, ha az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűséget nem bizonyították megbízhatóan, illetve – a jól megalapozott felhasználású gyógyszerek esetében – nem igazolták a tudományos szakirodalomban említett, legalább tíz éve használatban lévő gyógyszert alátámasztó adatok relevanciáját a jól megalapozott felhasználású gyógyszerre nézve. A gyógyszerek hatásossága és biztonságossága nem állapítható meg, ezért az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak.

Alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy a BCS szerint a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok alóli mentességek megfelelő indoklását nyújtották be az alábbiak biológiai egyenértékűségének igazolására:

- **gyógyszerek:**
 - Nortriptilin: Nortriptyline filmtabletta Alissa Healthcare Research Limited és Pharmafile Limited;
 - Szitagliptin: 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;
 - Szitagliptin/metformin (csak 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; valamint
- a Gitas és Condias (sitagliptin) forgalombahozatali engedély iránti kérelmei.

A CHMP úgy véli, hogy e készítmények biológiai egyenértékűségét igazolták, ezért a fent említett forgalombahozatali engedélyek fenntartását javasolja, és megállapítja, hogy a forgalombahozatali engedély iránti kérelem tekintetében alternatív adatok felhasználásával igazolták az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűséget.

Egy másik CRO-nál végzett, alternatív biológiai egyenértékűségi vizsgálatokra és nem a Synapse-nál végzett vizsgálatokra hivatkoztak kulcsfontosságú bizonyítékként a metformin – Win Medica, a szunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd és Pharmevid

s.r.o., a fezoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited, valamint az urzodeoxikólsav – Teva B.V, Teva UK Limited biológiai egyenértékűségének igazolása céljából. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Synapse által végzett vizsgálatokkal kapcsolatos aggályok nem befolyásolták a metformin – Win Medica, a szunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd és Pharmevid s.r.o., a fezoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited és az urzodeoxikólsav – Teva B.V, Teva UK Limited előny-kockázat profilját, és a forgalombahozatali engedélyek fenntartását javasolta.

A többi forgalombahozatali engedély jogosultja/kérelmező egyike sem nyújtott be bizonyítékot a gyógyszereik biológiai egyenértékűségének igazolására. Az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában, illetve annak bizonyítása nélkül, hogy a tudományos szakirodalomban említett gyógyszer viszonylatában a szóban forgó gyógyszert alátámasztó adatok – amelyek igazolják, hogy a szóban forgó gyógyszer-hatóanyag legalább 10 éve használatban van – relevánsak a jól megalapozott felhasználású gyógyszer tekintetében, a 2001/83/EK irányelv 10. vagy 10a. cikkében szereplő követelmények nem tekinthetők teljesítettnek, a szóban forgó gyógyszerek hatásossága és biztonságossága nem állapítható meg, és ezért az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak. A CHMP ezért úgy ítéli meg, hogy jelenleg az e szakasz fenti bekezdésében fel nem sorolt, érintett forgalombahozatali engedély iránti kérelmek egyike sem teljesíti az engedélyezés feltételeit, és az e szakasz fenti bekezdésében fel nem sorolt valamennyi érintett gyógyszer forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolja (az érintett forgalombahozatali engedély iránti kérelmeket és forgalombahozatali engedélyeket az I.B. melléklet sorolja fel).

Az érintett illetékes nemzeti hatóságok által kritikus fontosságúnak tekintett gyógyszer forgalombahozatali engedélyt/engedélyeit illetően a felfüggesztés az érintett uniós tagállam(ok)ban a bizottsági határozattól számítva legfeljebb 24 hónapos időtartamig elhalasztható. Amennyiben ezen időszak alatt az uniós tagállam(ok) már nem tartja (tartják) az adott gyógyszert kritikus fontosságúnak, az érintett forgalombahozatali engedélyt fel kell függeszteni. Ezeket az uniós tagállamok által kritikus fontosságúnak tekintett gyógyszereket illetően a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk az uniós referencia-gyógyszerhez viszonyítva végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatot a bizottság döntésétől számított 12 hónapon belül. Az I.B. mellékletben felsorolt valamely engedélyezett gyógyszert az uniós tagállam(ok) a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthet (nek), figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott uniós tagállam(ok)ban, és adott esetben a kezelendő betegség természetét.

Felülvizsgálati eljárás

A CHMP véleményének 2023. decemberi elfogadását követően a kérelmezők/forgalombahozatali engedélyek jogosultjai, név szerint a Sandoz B.V. vállalatcsoport, a Farmex d.o.o., a Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., a DOC Generici S.r.l., az Elpen Pharmaceutical Co. Inc., a PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd. vállalatcsoport, az Aurobindo Pharma Limited vállalatcsoport és a Remica Ltd., amelyek közül néhány – az alábbiakban és az értékelő jelentésben részletezettek szerint – a kérelmezők/forgalombahozatali engedélyek jogosultjai közül többet képvisel, a 2001/83/EK irányelv 32. cikkének (4) bekezdése értelmében a Synapse Labs Pvt. Ltd-re vonatkozóan benyújtott, 31. cikk szerinti betérjesztésről szóló CHMP-vélemény felülvizsgálatát kérték az abakavirt/lamivudint, atazanavirt, darunavirt, deferaziroxot, efavirenzet/emtricitabint/tenofovirt, erlotinibet, lapatinibet, olanzapint, szitagliptint/metformint, szorafenibet és szunitinibet tartalmazó, érintett gyógyszereik tekintetében. A CHMP ajánlásának felülvizsgálatára vonatkozó részletes indoklást a kérelmezők és a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai 2024. január 15-én, valamint február 12-én és 13-án nyújtották be.

A felülvizsgálat indoklásával kapcsolatos, CHMP-n belüli megbeszélés

A CHMP megvizsgálta a kérelmezők és a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által a jelen felülvizsgálati eljárás keretében benyújtott részletes indoklást, valamint az indoklás alapjául szolgáló tudományos adatokat.

A vizsgálati adatok elemzésein alapuló két állítást illetően a CHMP megismételte, hogy a 2020 novemberében és 2022-ben a Synapse-nál generált adatokkal kapcsolatban az AEMPS által végzett inspekción követően azonosított megállapítások jellegét, súlyosságát és mértékét figyelembe véve a minőségirányítási rendszert problémásnak ítélték, és komoly kétségek merültek fel a CRO-nál végzett BE vizsgálatok (klinikai és bioanalitikai rész) adatainak validitását és megbízhatóságát illetően. Tekintettel arra, hogy a minőségirányítási rendszer nem képes megelőzni és felderíteni a megállapítások előfordulását, a vizsgálatok más területein sem zárhatók ki hiányosságok. A CHMP ezért nem tudja minden kétség nélkül kizárni, hogy a GCP-nek a telephelyen történt kritikus megsértése nem befolyásolta az említett vizsgálatok hitelességét és megbízhatóságát, és a bemutatott érvek nem igazolják, hogy az említett vizsgálatokra lehet támaszkodni. Ezért a CHMP-nek az a véleménye, hogy a vizsgálatok nem jelentenek hivatkozási alapot az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség megállapításához.

Az olanzapinnal egy másik létesítményben végzett, alternatív biológiai egyenértékűségi vizsgálatot és a szitagliptin/metformin vonatkozásában a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok végzése alóli mentességre vonatkozó kérelmet alátámasztó adatokat illetően a CHMP megállapította, hogy ezek a tudományos adatok nem álltak rendelkezésre a kezdeti értékeléshez, sem a kezdeti vélemény előtt, és így a 726/2004/EK rendelet 62. cikke (1) bekezdésének ötödik albekezdése szerint ezeket nem tudta figyelembe venni a felülvizsgálat során. Ezenkívül az olanzapin esetében a forgalombahozatali engedély jogosultjával nem született megállapodás arra nézve, hogy a Synapse-nál végzett vizsgálat nem volt döntő fontosságú a jelenlegi olanzapin szájon szedhető tabletták és a hatóanyag polimorf II. formája közötti biológiai egyenértékűség bizonyításához, mivel nem igazolták, hogy a polimorf formában bekövetkezett változás nem befolyásolta a készítmény *in vivo* hasznosíthatóságát.

Az uniós referencia-gyógyszerekkel fennálló biológiai egyenértékűség bizonyításának hiányában az érintett gyógyszerek hatásossága és biztonságossága nem állapítható meg, és ezért az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak.

A CHMP egyetért azzal, hogy a szunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd. és Pharmevit s.r.o. esetéhez hasonlóan a Nibufar (szunitinib, Farmex d.o.o.) előny-kockázat profilját nem befolyásolták a Synapse által végzett vizsgálatokkal kapcsolatos aggályok. Míg a teli gyomorral végzett vizsgálat a Synapse-nál történt, egy másik CRO-nál éhgyomorral végeztek vizsgálatot, és az EMA termékspecifikus biológiai egyenértékűsége vonatkozó iránymutatása szerint elegendő az éhgyomorral végzett vizsgálat a biológiai egyenértékűség igazolásának alátámasztásához. Ezt az eredeti véleménynél technika probléma miatt nem vették figyelembe. A végleges véleményt ennek megfelelően frissítik.

A rendelkezésre álló adatok összessége alapján, beleértve a kezdeti értékelési eljárás során benyújtott információkat és az azonosított forgalombahozatali engedélyek jogosultjai/kérelmezők által a felülvizsgálatra vonatkozóan előterjesztett részletes indoklást, a CHMP:

1. Arra a következtetésre jutott, hogy a Nibufar előny-kockázat profilja pozitív, és a forgalombahozatali engedély fenntartását javasolja.
2. Megerősítette korábbi következtetéseit, amelyek szerint az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget nem igazolták a felülvizsgálat tárgyát képező többi gyógyszer/forgalombahozatali engedély iránti kérelem esetében, amelyek előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek. A CHMP ezért megerősítette azt a következtetését, hogy az alábbi

forgalombahozatali engedély iránti kérelmek nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek, ezért az alábbi gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeit fel kell függeszteni:

- Abakavir/lamivudin (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: 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.)
- Atazanavir (forgalombahozatali engedély jogosultjai: 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)
- Darunavir (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: 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 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.,)
- Deferazirox (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabin/tenofovir (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: 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)
- Erlotinib (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: 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, Viatris Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatris 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. Kérelmező: Sandoz Hungária KFT)
- Lapatinib (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: 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)
- Olanzapin (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: 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. Kérelmező: PharmConsul s.r.o.)
- Szitagliptin/metformin 50/850 mg (forgalombahozatali engedélyek jogosultjai: +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.)

- Szorafenib (forgalombahozatali engedélyek jogosultja: 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. Kérelmező: Sandoz A/S).

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást azon gyógyszerek forgalombahozatali engedélyei és forgalombahozatali engedély iránti kérelmei vonatkozásában, amelyek esetében a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok klinikai és/vagy bioanalitikai részeit a Kharadiban (Pune, India) található szerződéses kutatási szervezetnél (CRO), a Synapse-nál végezték a Synapse Labs Pvt. Ltd nevet viselő vizsgálóhely elindítása óta.
- A CHMP áttekintette a kérelmezők és a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által írásban rendelkezésre bocsátott adatokat és információkat, valamint a Synapse által közölt információkat. A Synapse nem nyújtott be olyan új információt, amely megváltoztatta volna a jelen eljárásról szóló értesítésben szereplő következtetéseket.
- A CHMP megvizsgálta a kérelmezők/a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által a felülvizsgálatra vonatkozóan írásban benyújtott indoklást is.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az I.A. mellékletben felsorolt forgalombahozatali engedélyek és forgalombahozatali engedély iránti kérelmek vonatkozásában rendelkezésre álltak alternatív adatok az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség igazolásához.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a forgalombahozatali engedélyeket/forgalombahozatali engedély iránti kérelmeket alátámasztó adatok hibásak, és hogy az előny-kockázat profil az alábbiak esetében nem tekinthető pozitívnak:
 - Engedélyezett gyógyszerek, amelyekről nem nyújtottak be alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást, vagy azokat benyújtották, de a CHMP elégtelennek ítélte meg az uniós referencia-gyógyszerrel, illetve jól megalapozott felhasználású készítmények esetén a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség megállapításához (I.B. melléklet).
 - Forgalombahozatali engedély iránti kérelmek, amelyekhez nem nyújtottak be alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást, vagy azokat benyújtották, de a CHMP elégtelennek ítélte az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség megállapításához (I.B. melléklet).

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a CHMP az alábbi következtetésekre jutott:

- a. Fenn kell tartani azoknak a gyógyszereknek a forgalombahozatali engedélyeit, amelyekre vonatkozóan megállapították az uniós referencia-gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűséget (I.A. melléklet), mivel ezeknek a forgalombahozatali engedélyeknek az előny-kockázat profilja kedvezőnek tekinthető.

- b. Fel kell függeszteni azoknak a gyógyszereknek a forgalombahozatali engedélyeit, amelyekhez nem nyújtottak be biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást, vagy azokat benyújtották, de a CHMP nem tartotta elégségesnek az uniós referencia-gyógyszerrel/tudományos szakirodalomban említett gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűség megállapításához (I.B. melléklet), mivel a forgalombahozatali engedélyeket alátámasztó adatok hibásak, és ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében úgy tekintendő, hogy e forgalombahozatali engedélyek előny-kockázat profilja nem kedvező.

A forgalombahozatali engedélyek felfüggesztésének megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtaniuk arról, hogy releváns adatok alapján, a 2001/83/EK irányelv 10. cikke követelményeinek megfelelően (pl. az uniós referencia-gyógyszerre vonatkozóan elvégzett biológiai egyenértékűségi vizsgálattal) igazolták az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget, vagy – jól megalapozott felhasználású készítmények esetén – a tudományos szakirodalomban említett gyógyszerrel fennálló biológiai egyenértékűséget.

Ezen engedélyezett gyógyszerek közül néhányat egyes tagállamok a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthetnek, figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban, és adott esetben a kezelendő betegség természetét. Amikor ezen kritériumok alapján a tagállamok releváns nemzeti illetékes hatóságai arra a véleményre jutnak, hogy egy gyógyszer kritikus fontosságú, az érintett forgalombahozatali engedély(ek) felfüggesztése elhalasztható arra az időszakra, amelyre vonatkozóan a készítményt kritikus fontosságúnak tartják. A halasztás időtartama nem haladhatja meg a bizottság határozatától számított 24 hónapot. Amennyiben ezen időszak alatt az uniós tagállam(ok) már nem tartja (tartják) az adott gyógyszert kritikus fontosságúnak, az érintett forgalombahozatali engedély(ek)e)t fel kell függeszteni. Ezen uniós tagállam(ok) által kritikus fontosságúnak tekintett gyógyszerek vonatkozásában a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak a bizottság határozatától számított 12 hónapon belül be kell nyújtaniuk egy, az uniós referencia-gyógyszerrel/a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel szemben végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményeit.

- c. Azok a forgalombahozatali engedély iránti kérelmek, amelyekre vonatkozóan nem nyújtottak be biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást, vagy azokat benyújtották, de a CHMP nem tartotta elégségesnek az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapításához (I.B.melléklet), nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek, mivel a forgalombahozatali engedélyeket alátámasztó adatok hibásak, és a 2001/83/EK irányelv 26. cikke értelmében úgy tekintendő, hogy ezen forgalombahozatali engedélyek előny-kockázat profilja nem kedvező.
- d. Az I.A. mellékletben felsorolt forgalombahozatali engedély iránti kérelmek esetében megállapították az uniós referencia-gyógyszerrel szembeni biológiai egyenértékűséget.