

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Ispanijos vaistų ir medicinos priemonių agentūra (AEMPS) atliko nuotolinį atitikties gerosios klinikinės praktikos reikalavimams patikrinimą biologinio ekvivalentiškumo (BE) tyrimų centruose, priklausančiuose sutartinių mokslinių tyrimų organizacijai (SMTO) „Synapse Labs Pvt. Ltd.“ (toliau – „Synapse“), kuri įsikūrusi adresu Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indija), taip pat Krushna komplekse, adresu Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014 (Indija).

Dėl šio patikrinimo metu nustatytų faktų iškilo rimtų abejonių dėl šioje SMTO atliktų BE tyrimų (klinikinių tyrimų ir bioanalizės) duomenų pagrįstumo ir patikimumo. Atliekant patikrinimą buvo analizuojami 2009–2019 m. atlikti tyrimai ir 2009–2022 m. bendrovėje „Synapse“ taikyta kokybės valdymo sistema. Nustatyti penki (5) esminiai pažeidimai ir vienas (1) svarbus pažeidimas.

- SMTO nepavyko įrodyti kompiuterizuotų sistemų / bioanalizės ir duomenų valdymo tinkamumo siekiant užtikrinti bioanalizės ir klinikinių duomenų vientisumą. Apskritai, iki 2023 m. SMTO neturėjo patikimų KVS priemonių, nebuvo nustatęsi atitinkamų procedūrų ir nevykdė kontrolės surinktų duomenų vientisumui užtikrinti (4 esminiai pažeidimai).
- Reikšmingi farmakokinetinių rodiklių nukrypimai nuo normos buvo nustatyti daugiau kaip 20- yje tyrimų, kurie buvo atliekami 2013–2018 m. (t. y. nustatyta daug tiriamųjų porų, kurių laiko ir vaisto koncentracijos plazmoje santykio duomenys iš dalies sutapo). Šis faktas, nesant kito priimtino pagrindimo, būtų laikomas atitinkančiu galimą profilių dubliavimą (1 esminis pažeidimas).
- Nepavyko aiškiai ir tiksliai nustatyti klinikinių ir bioanalizės tyrimų pirminių dokumentų (1 svarbus pažeidimas).
- SMTO pripažino daugumą nustatytų pažeidimų. Rimtų prieštaravimų arba faktinių klaidų nenustatyta. SMTO nepavyko įrodyti, kad galima atmesti galimybę, jog duomenys galėjo būti tyčia suklastoti; atlikus patikrinimą, šis faktas gali dar labiau sustiprinti abejones dėl SMTO kokybės valdymo sistemos ir SMTO atliktų tyrimų.

Dėl kompleksinio ir sisteminio per kelerius metus nustatytų pažeidimų, dėl kurių taip pat buvo suabejota kokybės valdymo sistema, pobūdžio, manoma, kad šie pažeidimai turi tiesioginį poveikį atitiktiai GKP reikalavimams ir duomenų patikimumui, dėl to kiltų rimtų abejonių dėl „Synapse“ surinktų analizės ir klinikinių duomenų priimtumo.

2023 m. birželio 27 d. Ispanija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau nurodytų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurie buvo įregistruoti valstybėse narėse remiantis tyrimais, atliktais „Synapse“ tyrimų centruose, naudos ir rizikos santykiui ir tebevykstančioms procedūroms, taip pat pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Po 2020 m. lapkričio mėn. ir 2022 m. AEMPS atlikto patikrinimo nustatytų pažeidimų, susijusių su „Synapse“ surinktais duomenimis, sunkumas ir mastas atskleidė, kad šioje organizacijoje taikyta kokybės valdymo sistema buvo ydinga, todėl iškilo rimtų abejonių dėl šioje SMTO atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų (klinikinių tyrimų ir bioanalizės) duomenų pagrįstumo ir patikimumo.

Siekiant įrodyti teigiamą atitinkamų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykį, su šia procedūra susijusių vaistinių preparatų registruotojų ir pareiškėjų buvo paprašyta pateikti pastabas dėl šių rimtų susirūpinimą keliančių klausimų, susijusių su kokybės valdymo sistemos tinkamumu ir bendru

„Synapse“ surinktų duomenų patikimumu, poveikiu jų turimam (-iems) registracijos pažymėjimui (-ams) arba jų pateiktai (-oms) paraiškai (-oms), taip pat pateikti kitais duomenimis pagrįstus biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodymus (pvz., biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenis).

Teikiant paraiškas dėl generinių vaistinių preparatų, t. y. pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį, reikalaujama įrodyti vaistų biologinį ekvivalentiškumą. Biologinį ekvivalentišką siekiama įrodyti tam, kad būtų įrodytas generinio ir referencinio vaistinių preparatų biofarmacinės kokybės ekvivalentiškumas, kad būtų galima susieti ikiklinikinius bandymus ir su referenciniu vaistiniu preparatu susijusius klinikinius tyrimus. Pripažįstami tik tie referenciniai vaistiniai preparatai, kurie buvo įregistruoti pagal minėtos direktyvos 6 straipsnį ir vadovaujantis tos pačios direktyvos 8 straipsnio nuostatomis.

Jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodomas, ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenų negalima ekstrapoliuoti generiniam vaistiniam preparatui, nes šių dviejų vaistinių preparatų veikliosios medžiagos biologinis įsisavinamumas gali neatitikti iš anksto nustatytų priimtinių ribų. Šios ribos nustatomos siekiant užtikrinti, kad tų vaistų poveikis *in vivo* būtų panašus, t. y. jie būtų panašūs savo saugumu ir veiksmingumu. Jeigu generinio preparato biologinis įsisavinamumas yra didesnis už iš anksto nustatytą viršutinę ribą, t. y. referencinio vaistinio preparato biologinį įsisavinamumą, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme gali būti didesnė, nei numatyta, todėl gali padaugėti šalutinio poveikio atvejų arba jis gali būti sunkesnis. Jeigu generinio preparato biologinis įsisavinamumas yra mažesnis už iš anksto nustatytą apatinę ribą, t. y. referencinio vaistinio preparato biologinį įsisavinamumą, veikliosios medžiagos ekspozicija gali būti mažesnė, nei numatyta, todėl gydymas gali būti ne toks veiksmingas, vaistinio preparato gydymasis poveikis gali pasireikšti vėliau arba visai nepasireikšti.

Ar teikiant paraiškas dėl hibridinių vaistinių preparatų, t. y. pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį, ir dėl vaistinių preparatų, kurių vartojimas pripažintas, t. y. pagal Direktyvos 2001/83/EB 10a straipsnį, reikia pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenis, nustatoma kiekvienu atveju atskirai. Vis dėlto, nusprendus, kad itin svarbu įrodyti ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba pateiktoje mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui, kad būtų galima susieti ikiklinikinius bandymus ir su referenciniu vaistiniu preparatu susijusius klinikinius tyrimus arba pateiktą mokslinę literatūrą, taikomi tie patys principai. Nesant patikimų duomenų, kuriais būtų galima įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba – vaistinių preparatų, kurių vartojimas pripažintas, atveju – mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui, vaistinių preparatų, kurie buvo įregistruoti arba kuriuos siekiama įregistruoti remiantis tik „Synapse“ surinktais duomenimis biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti, naudos ir rizikos santykio nebuvo galima laikyti teigiamu, nes negalima atmesti saugumo ir (arba) toleravimo arba veiksmingumo problemų galimybes.

CHMP, turėdamas pagrįstą abejonių, negali atmesti galimybės, kad šiame tyrimų centre nustatyti svarbūs GKP pažeidimai turėjo neigiamos įtakos minėtų tyrimų pagrįstumui ir patikimumui ir laikosi nuomonės, kad šiais tyrimais negalima pasikliauti siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Nors pripažįstama, kad praeityje organizacijoje „Synapse“ atliktų auditų ar patikrinimų rezultatai galėjo būti teigiami, tai, kad nebuvo nustatyta pažeidimų, negarantuoja, kad nebuvo padaryta poveikio duomenims, kadangi GKP pažeidimai galėjo būti nenustatyti, net jei jų buvo. Manoma, kad nustatyti pažeidimai, susiję su „Synapse“ surinktais duomenimis, atspindi platesnio pobūdžio problemas, susijusias su kokybės valdymo sistemos tinkamumu ir su bendru visų „Synapse“ surinktų duomenų patikimumu, ir šių susirūpinimą keliančių klausimų negalima išspręsti atliekant nepatikimų duomenų peržiūrą ar auditą. Todėl manoma, kad šiais argumentais neįrodyta, kad minėtais tyrimais galima pasikliauti.

Be to, CHMP mano, jog to, kad nebuvo aptikta jokių farmakologinio budrumo signalų, nepakanka abejonėms išsklaidyti, nes neįrodyta, kad vykdant atitinkamą farmakologinio budrumo veiklą būtų galima aptikti tokį signalą. Dar svarbiau yra tai, kad farmakologinio budrumo veikla negalima pakeisti biologinio ekvivalentiškumo įrodymų.

Buvo pateikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su ne ES įregistruotais referenciniais preparatais rezultatai. Ne ES įregistruoti vaistiniai preparatai neatitinka Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 2 dalies a punkte pateiktos referencinio vaistinio preparato apibrėžties. Todėl su ne ES įregistruotais vaistiniais preparatais atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatai netinkami minėtam biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti.

Taigi, nesant patikimų biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodymų arba – vaistinių preparatų, kurių vartojimas pripažintas, atveju – neįrodžius, kaip duomenys, kuriais pagrįstas mokslinėje literatūroje nurodyto bent dešimtmetį vartoto vaisto vartojimas, susiję su vaistiniu preparatu, kurio vartojimas pripažintas, negalima laikyti, kad Direktyvos 2001/83/EB 10 ar 10a straipsnio reikalavimai yra įvykdyti. Šių vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo negalima įrodyti, todėl jų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

Buvo pateikti kiti biologinio ekvivalentiškumo tyrimų duomenys arba atitinkamas biologinių vaistų klasifikacijos sistema pagrįsto atleidimo nuo reikalavimo atlikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimus, siekiant įrodyti:

- toliau nurodytų vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą:
 - nortriptilinas: nortriptilino plėvele dengtos tabletės („Alissa Healthcare Research Limited“ ir „Pharmafile Limited“);
 - sitagliptinas: 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;
 - sitagliptinas / metforminas (tik 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;
- taip pat siekiant pagrįsti paraiškas gauti Gitas ir Condias (sitagliptino) registracijos pažymėjimą.

CHMP laikosi nuomonės, kad šių vaistinių preparatų biologinis ekvivalentiškumas įrodytas, ir rekomenduoja palikti galioti pirmiau minėtų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimus, taip pat daro išvadą, kad, kiek tai susiję su paraiška gauti registracijos pažymėjimą, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui buvo įrodytas pateiktais kitais duomenimis.

Kiti biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, atlikti kitoje SMTO, o ne „Synapse“ atlikti tyrimai, buvo nurodyti kaip pagrindiniai duomenys, kuriais buvo įrodytas metformino („Win Medica“), sunitinibo („Bluefish Pharmaceuticals AB“, „Genepharma S.A.“, „Sapiens Pharmaceuticals Ltd“ ir „Pharmevit s.r.o.“), fesoterodino („Genus Pharmaceuticals Limited“) ir ursodeoksicholio rūgšties („Teva B.V, Teva UK Limited“) vaistinių preparatų biologinis ekvivalentiškumas. CHMP priėjo prie išvados, kad susirūpinimą keliantys klausimai, susiję su „Synapse“ atliktais tyrimais, neturi įtakos metformino („Win

Medica"), sunitinibo („Bluefish Pharmaceuticals AB“, „Genepharma S.A.“, „Sapiens Pharmaceuticals Ltd“ ir „Pharmevit s.r.o.“), fesoteradino („Genus Pharmaceuticals Limited“) ir ursodeoksicholio rūgšties („Teva B.V.“, „Teva UK Limited“) vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykiui, ir rekomendavo palikti galioti jų registracijos pažymėjimus.

Visi kiti registruotojai ir (arba) pareiškėjai nepateikė įrodymų, patvirtinančių jų vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą. Nesant biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodymų arba neįrodžių, kaip duomenys, kuriais pagrįstas mokslinėje literatūroje nurodyto bent dešimtmetį vartoto vaisto vartojimas, susiję su vaistiniu preparatu, kurio vartojimas pripažintas, negalima laikyti, kad Direktyvos 2001/83/EB 10 ar 10a straipsnio reikalavimai yra įvykdyti; dėl šios priežasties negalima įrodyti atitinkamų vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo, todėl negalima jų naudos ir rizikos santykio laikyti teigiamu. Taigi, CHMP nusprendė, kad šiuo metu visos atitinkamos paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kurios nėra išvardytos ankstesnėje šio skirsnio dalyje, neatitinka registracijos kriterijų, ir rekomendavo sustabdyti visų tų vaistinių preparatų, kurie nėra įtraukti į pirmiau minėtą šio skirsnio dalį (paraiškos gauti registracijos pažymėjimą ir registracijos pažymėjimai išvardyti IB priede), registracijos pažymėjimų galiojimą.

Atitinkamų nacionalinių kompetentingų institucijų ypač svarbiu laikomo vaistinio preparato registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti, bet ne daugiau kaip 24 mėnesiams po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistinis preparatas nebėra itin svarbus, atitinkamo registracijos pažymėjimo galiojimas turi būti sustabdytas. Per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo tų vaistinių preparatų, kuriuos valstybės narės laiko itin svarbiais, registruotojai privalo pateikti biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimą. IB priede nurodytą įregistruotą vaistinį preparatą ES valstybė (-ės) narė (-ės) gali laikyti itin svarbiu, remdamasi (-osi) galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistiniu preparatu, pobūdį.

Pakartotinio nagrinėjimo procedūra

2023 m. gruodžio mėn. priėmus CHMP nuomonę, pareiškėjai ir registruotojai – „Sandoz B.V.“ įmonių grupė, „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.“ įmonių grupė, „Aurobindo Pharma Limited“ įmonių grupė ir „Remedica Ltd.“ (kai kurie iš jų atstovavo keliems pareiškėjams ir (arba) registruotojams, kaip nurodyta toliau ir vertinimo ataskaitoje) – paprašė iš naujo išnagrinėti CHMP nuomonę dėl pagal 31 straipsnį pradėtos kreipimosi procedūros dėl „Synapse Labs Pvt. Ltd.“ pagal Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalį, kuri turėjo įtakos jų vaistiniams preparatams, kurių sudėtyje yra abakaviro / lamivudino, atazanaviro, darunaviro, deferasirokso, efavirenzo / emtricitabino / tenofoviro, erlotinibo, lapatinibo, olanzapino, sitagliptino / metformino, sorafenibo ir sunitinibo. 2024 m. sausio 15 d. ir vasario 12–13 d. pareiškėjai ir registruotojai pateikė išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti CHMP pateiktą rekomendaciją priežastis.

Pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę aptarimas CHMP

CHMP apsvairstė išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, kurias pareiškėjai ir registruotojai pateikė šios pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu, ir mokslinius duomenis, kuriais buvo pagrįstos šios priežastys.

Dėl minėtų dviejų teiginių, pagrįstų tyrimų duomenų analizėmis, CHMP dar kartą pakartojo, kad po 2020 m. lapkričio mėn. ir 2022 m. AEMPS atlikto patikrinimo nustatytų pažeidimų, susijusių su „Synapse“ surinktais duomenimis, sunkumas ir mastas atskleidė, kad šioje organizacijoje taikyta kokybės valdymo sistema buvo ydinga, todėl iškilę rimtų abejonių dėl šioje SMTO atliktų biologinio

ekvivalentiškumo tyrimų (klinikinių tyrimų ir bioanalizės) duomenų pagrįstumo ir patikimumo. Iš tiesų, atsižvelgiant į tai, kad taikant kokybės valdymo sistemą nepavyko užkirsti kelio pažeidimams ir jų nustatyti, negalima atmesti klaidų kitose su tyrimais susijusiose srityse galimybės. Todėl CHMP, turėdamas pagrįstą abejonį, negali atmesti galimybės, kad šiame tyrimų centre nustatyti svarbūs GKP pažeidimai turėjo neigiamos įtakos minėtų tyrimų pagrįstumui ir patikimumui, ir laikosi nuomonės, kad pateiktais argumentais nepavyko įrodyti, kad minėtais tyrimais galima pasikliauti. Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad šiais tyrimais negalima pasikliauti siekiant įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Dėl kito biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, atlikto dėl olanzapino kitame tyrimų centre, ir dėl duomenų, kuriais pagrįstas teiginys, kad vaistinius preparatus su sitagliptino ir metformino deriniu galima atleisti nuo reikalavimo atlikti biologinio ekvivalentiškumo tyrimą, CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad šie moksliniai duomenys nebuvo pateikti pirminio vertinimo metu ir prieš paskelbiant pirminę CHMP nuomonę, todėl pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 62 straipsnio 1 dalies penktą pastraipą CHMP negali į juos atsižvelgti pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu. Be to, dėl olanzapino, nesutinkama su registruotoju, kad „Synapse“ atliktas tyrimas nebuvo pagrindinis tyrimas siekiant įrodyti esamų olanzapino burnoje disperguojamųjų tablečių biologinį ekvivalentiškumą II polimorfinei veikliosios medžiagos formai, nes nebuvo įrodyta, kad polimorfinės formos pakeitimas neturėjo įtakos vaistinio preparato įsisavinamumui *in vivo*.

Neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotiems referenciniams vaistiniams preparatams, negalima įrodyti atitinkamų vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo, todėl jų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

CHMP sutinka, kad, panašiai kaip ir sunitinibo („Bluefish Pharmaceuticals AB“, „Genepharma S.A.“, „Sapiens Pharmaceuticals Ltd“ ir „Pharmevit s.r.o.“) atveju, susirūpinimą keliantys klausimai, susiję su „Synapse“ atliktais tyrimais, neturėjo įtakos Nibufar (sunitinibo, „Farmex d.o.o.“) naudos ir rizikos santykiui. Nors tyrimas su pavalgusiais tiriamaisiais buvo atliktas „Synapse“ tyrimų centre, tyrimas su nevalgusiais tiriamaisiais buvo atliktas kitoje SMTO, o remiantis EMA konkrečių vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo gairėmis, tyrimo su nevalgusiais tiriamaisiais pakanka biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti. Dėl techninės problemos į tai nebuvo atsižvelgta rengiant pirminę nuomonę. Atitinkamai atnaujinama galutinė nuomonė.

Remdamasis visais turimais duomenimis, įskaitant informaciją, pateiktą pirminio vertinimo procedūros metu, ir išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, kurias pateikė nustatyti registruotojai (pareiškėjai), CHMP:

1. priėjo prie išvados, kad Nibufar naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, ir rekomenduoja palikti galioti jo registracijos pažymėjimą;
2. patvirtino savo ankstesnes išvadas, kad į pakartotinio nagrinėjimo procedūrą įtrauktų kitų vaistinių preparatų, kurių naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu, ir paraiškose gauti vaistinių preparatų, kurių naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu, registracijos pažymėjimą nurodytų vaistinių preparatų biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui neįrodytas. Todėl CHMP patvirtino savo išvadą, kad toliau nurodytos paraiškos gauti registracijos pažymėjimą neatitinka registracijos kriterijų, o toliau nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas:
 - abakaviras / lamivudinas (registruotojai: „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.“);

- atazanaviras (regisztruotojai: „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”);
- duranaviras (regisztruotojai: „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 Farmacéutica”, „Sandoz Farmacéutica”, „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.”);
- deferasiroksas (regisztruotojai: „Stada Arzneimittel GmbH”, „Stadapharm GmbH”, „Aliud Pharma GmbH”, „Elpen Pharmaceutical Co. Inc”, „Centrafarm B.V.”, „Stada Arzneimittel AG”, „Thornton & Ross Limited”);
- efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras (regisztruotojai: „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”);
- erlotinibas (regisztruotojai: „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”;
pareiškėjas: „Sandoz Hungaria KFT”);
- lapatinibas (regisztruotojai: „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”);
- olanzapinas (regisztruotojai: „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.”; pareiškėjas: „PharmConsul s.r.o.”);
- sitagliptinas / metforminas 50/850mg (regisztruotojai: „+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.”);
- sorafenibas (regisztruotojai: „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.“; pareiškėjas: „Sandoz A/S“).

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, su kurių biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susiję klinikiniai bandymai ir (arba) bioanalizė buvo atliekami Karadyje (Puna, Indija) įsikūrusioje sutartinių mokslinių tyrimų organizacijoje „Synapse“ nuo „Synapse Labs Pvt. Ltd.“ tyrimų centro veiklos pradžios, registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti tų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą;
- CHMP peržiūrėjo turimus duomenis ir informaciją, kurią raštu pateikė pareiškėjai ir registruotojai, taip pat „Synapse“ pateiktą informaciją. „Synapse“ nepateikė jokios naujos informacijos, dėl kurios būtų pasikeitusios išvados, išdėstytos pranešime dėl šios procedūros;
- CHMP taip pat apsvaustė pareiškėjų ir registruotojų raštu pateiktas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis;
- dėl į IA priedą įtrauktų registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimą, CHMP priėjo prie išvados, kad yra kitų duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti susijusių vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui;
- komitetas priėjo prie išvados, kad informacija, kuria pagrįsti registracijos pažymėjimai ir paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra neteisinga ir kad toliau nurodytų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas:
 - įregistruotų vaistinių preparatų, dėl kurių nebuvo pateikta kitų duomenų biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti ar atitinkamo pagrindimo arba dėl kurių buvo pateikti tokie duomenys, bet jų nepakako biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam vaistiniam preparatui įrodyti arba – vaistinio preparato, kurio vartojimas pripažintas, atveju – mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui (IB priedas);
 - paraiškose gauti registracijos pažymėjimą nurodytų vaistinių preparatų, dėl kurių nebuvo pateikta kitų duomenų biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti ar atitinkamo pagrindimo arba dėl kurių buvo pateikti tokie duomenys, bet CHMP nusprendė, kad jų nepakanka biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas);

todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, CHMP daro išvadą, kad:

- a. vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas (IA priedas), registracijos pažymėjimus reikia palikti galioti, kadangi šių registracijos pažymėjimų atveju vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;
- b. vaistinių preparatų, dėl kurių nebuvo pateikta biologinį ekvivalentiškumą patvirtinančių duomenų ar atitinkamo pagrindimo arba tokie duomenys buvo pateikti, bet CHMP nusprendė, kad jų nepakanka biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam vaistiniam preparatui arba mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), registracijos pažymėjimų galiojimas turėtų būti sustabdytas, nes informacija, kuria remiantis suteikti registracijos pažymėjimai, yra klaidinga, todėl pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį tų registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas;

Norėdami, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojai privalo, vadovaudamiesi Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje nustatytais reikalavimais, pateikti įrodymus, kad, remiantis atitinkamais duomenimis (pvz., biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimo duomenimis), yra įrodytas biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba – vaistinio preparato, kurio vartojimas pripažintas, atveju – mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui.

Pavienės ES valstybės narės gali kai kuriuos iš šių įregistruotų vaistinių preparatų laikyti itin svarbiais, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį. Jeigu, remdamosi šiais kriterijais, atitinkamos ES valstybių narių nacionalinės kompetentingos institucijos laikosi nuomonės, kad vaistinis preparatas yra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti laikotarpiui, kuriuo šis vaistinis preparatas laikomas itin svarbiu. Šis atidėjimo laikotarpis negali būti ilgesnis kaip 24 mėnesiai nuo Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistinis preparatas nebėra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimas turi būti sustabdytas. Registruotojai privalo per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo pateikti šių ES valstybės (-ių) narės (-ių) itin svarbiais laikomų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui ar mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui tyrimą.

- c. Paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, dėl kurių nebuvo pateikta biologinį ekvivalentiškumą patvirtinančių duomenų ar atitinkamo pagrindimo arba tokie duomenys buvo pateikti, bet CHMP nusprendė, kad jų nepakanka biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), neatitinka registracijos kriterijų, nes informacija, kuriai pagrįstos šios paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra klaidinga, todėl pagal Direktyvos 2001/83/EB 26 straipsnį tų registracijos pažymėjimų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.
- d. Vaistinių preparatų, kurių paraiškos gauti registracijos pažymėjimą įtrauktos į IA priedą, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas.