

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Spānijas Zāļu un medicīnisko ierīču aģentūra (AEMPS) veica attālinātu LKP bioekvivalences (BE) iekārtu pārbaudi Synapse Labs Pvt. Ltd. (turpmāk tekstā — Synapse) — pētniecības līgumorganizācijā (PLO), kas atrodas Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Kharadi, Pune — 411014, Maharashtra (Indija) un Krushna Complex, Kharadi, Pune-411014, Indija).

Konstatējumi, par kuriem ziņots pārbaudes laikā, radīja nopietnas šaubas par PLO veikto BE pētījumu (klīniskās un bioanalītiskās daļas) datu derīgumu un ticamību. Pārbaudē pārbaudīja 2009.–2019. gadā veiktos pētījumus un Synapse kvalitātes vadības sistēmu (KVS) 2009.–2022. gada periodā. Tika konstatētas piecas (5) kritiskas atradnes (KA) un viena (1) būtiska atradne:

- PLO nevarēja pierādīt datorizēto sistēmu/bioanalīzes un datu pārvaldības atbilstību, lai nodrošinātu bioanalītisko un klīnisko datu integritāti. Kopumā līdz 2023. gadam PLO nebija drošu KVS pasākumu, procedūru un kontroles pār iegūto datu integritāti (4 KA).
- Nozīmīgas farmakokinētiskas novirzes tika novērotas vairāk nekā 20 pētījumos, kas veikti laikā no 2013. līdz 2018. gadam (t. i., vairāki pāri pētāmo personu ar laika un koncentrācijas plazmā profiliem, kas pārklājas). Šis fakts, ja nav cita pieņemama pamatojuma, tiktu uzskatīts par atbilstošu profilu dublēšanai (1 KA).
- Klīnisko un bioanalītisko pētījumu datu avotu primārā dokumentācija nebija skaidri un nepārprotami identificēta (1 būtiska atradne).
- PLO apstiprināja lielāko daļu konstatēto fakti. Netika ziņots par būtiskām domstarpībām vai faktiskām kļūdām. PLO neizslēdza iespējamu tīšu datu sagrozīšanu, un tiek uzskatīts, ka tas var ietekmēt PLO KVS un pārbaudes rezultātā PLO veiktos izmeklējumus.

Nemot vērā vairāku gadu garumā novēroto konstatējumu transversālo un sistemātisko raksturu, kas nelabvēlīgi ietekmēja arī KVS, tiek uzskatīts, ka tiem ir tieša ietekme uz atbilstību LKP principiem un datu ticamību, un tas radītu nopietnas šaubas par Synapse iegūto analītisko un klīnisko datu pieņemamību.

Spānija 2023. gada 27. jūnijā ierosināja lietas nodošanu izskatīšanai saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza CHMP novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz to zāļu ieguvumu un riska attiecību, kuras dalībvalstis reģistrējušas, pamatojoties uz Synapse iekārtās veiktajiem pētījumiem, kā arī uz nepabeigtām procedūrām, un sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Pēc AEMPS 2020. gada novembrī un 2022. gadā veiktās pārbaudes saistībā ar Synapse ģenerētajiem datiem novēroto konstatējumu smagums un apmērs liecināja, ka kvalitātes vadības sistēma ir apdraudēta, un tas rada nopietnas šaubas par PLO veikto BE pētījumu (klīniskās un bioanalītiskās daļas) datu derīgumu un ticamību.

Lai pierādītu, ka attiecīgajām zālēm ir pozitīva ieguvumu un riska attiecība, reģistrācijas apliecības īpašnieki (RAĪ) un zāļu, uz kurām attiecas šī procedūra, pieteikuma iesniedzēji tika aicināti komentēt ietekmi, ko rada nopietnās bažas, kas paustas saistībā ar kvalitātes vadības sistēmas piemērotību un Synapse iegūto datu vispārējo ticamību attiecībā uz to reģistrācijas apliecību(-ām) vai pieteikumu(-iem), un sniegt pierādījumus par bioekvivalenci (piemēram, bioekvivalences pētījumus) ar ES atsaucēs zālēm, izmantojot alternatīvus datus.

Pieteikumiem par patentbrīvām zālēm, t. i., saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu, ir jāpierāda bioekvivalence. Bioekvivalenci nosaka nolūkā pierādīt, ka patentbrīvajām zālēm un atsaucēs

zālēm ir līdzvērtīga biofarmaceutiskā kvalitāte, lai varētu atsaukties uz preklīniskām pārbaudēm un klīniskiem pētījumiem ar atsauces zālēm. Pieņem tikai atsauces zāles, kas reģistrētas saskaņā ar minētās direktīvas 6. pantu un saskaņā ar tās pašas direktīvas 8. panta noteikumiem.

Ja bioekvivalence nav noteikta, informāciju par patentbrīvo zāļu drošumu un efektivitāti nevar ekstrapolēt, pamatojoties uz ES atsauces zālēm, jo aktīvās vielas biopieejamība abām zālēm var neatbilst iepriekš noteiktajām pieņemamajām robežvērtībām. Šīs robežvērtības ir noteiktas, lai nodrošinātu salīdzināmu sniegumu *in vivo*, t. i., līdzīgu drošumu un efektivitāti. Ja patentbrīvo zāļu biopieejamība ir augstāka nekā iepriekš noteiktā augšējā robežvērtība, atsauces zāļu biopieejamība var izraisīt izteiktāku aktīvās vielas iedarbību uz pacientiem nekā paredzēts, un tas var potenciāli izraisīt nevēlamo blakusparādību sastopamības vai smaguma pakāpes palielināšanos. Ja patentbrīvo zāļu biopieejamība ir zemāka par iepriekš noteikto apakšējo robežvērtību, atsauces zāļu biopieejamība var izraisīt vājāku aktīvās vielas iedarbību uz pacientiem nekā paredzēts, un tas var izraisīt efektivitātes samazināšanos, terapeitiskās iedarbības aizkavēšanos vai pat trūkumu.

Hibrīdzāļu pieteikumos, t. i., saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 3. punktu, un plaši lietotām zālēm, t. i., saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10.a pantu, nepieciešamību veikt bioekvivalences pētījumus nosaka katrā gadījumā atsevišķi. Tomēr, ja tiek uzskatīts, ka ir būtiski pierādīt līdzvērtību ar ES atsauces zālēm vai ar iesniegtajā zinātniskajā literatūrā minētajām zālēm, lai varētu sasaistīt preklīniskos testus un klīniskos pētījumus, kas saistīti ar atsauces zālēm, vai iesniegto zinātnisko literatūru, piemēro tos pašus principus. Tā kā nav uzticamu datu, kas pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm vai plaši lietotām zālēm – ar zinātniskajās publikācijās minētajām zālēm, ieguvuma un riska attiecību zālēm, kuras ir reģistrētas vai par kurām iesniegts reģistrācijas pieteikums, pamatojoties tikai uz Synapse sniegtajiem datiem, lai pierādītu bioekvivalenci, nevar uzskatīt par pozitīvu, jo nevar izslēgt ar drošumu/panesamību vai efektivitāti saistītu problēmu iespējamību.

CHMP nevar bez pamatotām šaubām izslēgt to, ka kritiskie LKP pārkāpumi pētījumu centrā ir ietekmējuši minēto pētījumu derīgumu un ticamību, un uzskata, ka uz šiem pētījumiem nevar paļauties, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm. Lai gan tiek atzīts, ka Synapse iepriekš veiktajām revīzijām vai pārbaudēm varētu būt bijuši pozitīvi rezultāti, konstatējumu neesamība negarantē, ka dati nav tikuši ietekmēti, jo LKP pārkāpumi, iespējams, netika atklāti pat tad, ja tie pastāvēja. Tiek uzskatīts, ka konstatējumi, kas noteikti saistībā ar Synapse ģenerētajiem datiem, atspoguļo plašākas problēmas saistībā ar kvalitātes vadības sistēmas piemērotību un visu Synapse ģenerēto datu vispārējo uzticamību, un šo bažu kļiedēšanai nevar izmantot neuzticamu datu pārskatīšanu vai revīziju. Tāpēc tiek uzskatīts, ka šie argumenti neliecina, ka uz minētajiem pētījumiem var paļauties.

CHMP uzskata, ka tas, ka nav identificēts neviens farmakovigilances signāls, nerada pietiekamu pārliecību, jo nav pierādīts, ka farmakovigilances darbības ir veidotas tā, lai atklātu šādus signālus. Vēl svarīgāk ir tas, ka farmakovigilances darbības nevar aizstāt bioekvivalences pierādīšanu.

Tika iesniegti rezultāti no bioekvivalences pētījumiem ar atsauces zālēm, kas nav ES atsauces zāles. Ārpussavienības zāles neatbilst "atsauces zāļu" definīcijai, kas sniegta Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 2. punkta a) apakšpunktā. Līdz ar to rezultāti no bioekvivalences pētījumiem, kuros ir izmantotas ārpussavienības atsauces zāles, nevar tikt pieņemti minētās bioekvivalences pierādīšanai.

Noslēgumā, tā kā nav pārliecinoši pierādīta bioekvivalence ar ES atsauces zālēm vai — attiecībā uz plaši lietotām zālēm, tā kā nav pierādījumu par to, kā zinātniskajā literatūrā minētās zāles atbalstošie dati, kas tiek izmantoti vismaz desmit gadus, attiecas uz plaši lietotām zālēm, Direktīvas 2001/83/EK 10. vai 10.a panta prasības nevar uzskatīt par izpildītām. Zāļu efektivitāti un drošumu nevar noteikt, un tādēļ ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu.

Lai pierādītu turpmāk minēto zāļu bioekvivalenci, tika iesniegti alternatīvi bioekvivalences dati vai atbilstošs pamatojums atbrīvojumam no:

- bioekvivalences pētījumu veikšanas saskaņā ar BCS:
 - Nortriptilīns: Nortriptyline film-coated tablets Alissa Healthcare Research Limited un Pharmatfile Limited;
 - Sitagliptīns: 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;
 - Sitagliptīns/metformīns (tikai 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; un
- Gītas un Condias (sitagliptīns) reģistrācijas pieteikumi.

CHMP uzskata, ka šo zāļu bioekvivalence ir pierādīta, un iesaka saglabāt iepriekš minētās reģistrācijas apliecības, un secina, ka attiecībā uz reģistrācijas pieteikumu šo zāļu bioekvivalence ar ES atsauces zālēm ir pierādīta, izmantojot alternatīvus datus.

Citos bioekvivalences pētījumos, kas veikti citā PLO, nevis pētījumos, kas veikti Synapse, iegūtie dati tika minēti kā galvenie pierādījumi, kas apliecināja metformīna (Win Medica), sunitiniba (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd. un Pharmevit s.r.o.), fezoterodīna (Genus Pharmaceuticals Limited) un ursodezoksiholskābes (Teva B.V, Teva UK Limited) bioekvivalenci. CHMP secināja, ka bažas, kas saistītas ar Synapse veiktajiem pētījumiem, neietekmē metformīna (Win Medica), sunitiniba (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd. un Pharmevit s.r.o.), fezoterodīna (Genus Pharmaceuticals Limited) un ursodezoksiholskābes (Teva B.V, Teva UK Limited) ieguvumu un riska attiecību un ieteica saglabāt reģistrācijas apliecības.

Visi pārējie RAĪ/pieteikuma iesniedzēji neiesniedza pierādījumus, kas apliecinātu viņu zāļu bioekvivalenci. Ja nav pierādīta bioekvivalence ar ES atsauces zālēm vai ja nav pierādīts, kā zāļu pamatā esošie dati salīdzinājumā ar zinātniskajā literatūrā minētajām zālēm, kas pierāda, ka attiecīgo zāļu aktīvā viela ir lietota vismaz desmit gadus, attiecas uz plaši lietotām zālēm, Direktīvas 2001/83/EK 10. vai 10.a panta prasības nevar uzskatīt par izpildītām, attiecīgo zāļu iedarbīgumu un drošumu nevar noteikt, un tāpēc ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu. Tāpēc CHMP uzskata, ka visi attiecīgie reģistrācijas pieteikumi, kas nav uzskaitīti šīs sadaļas iepriekšējā rindkopā, pašlaik neatbilst reģistrācijas kritērijiem, un ieteica apturēt reģistrācijas apliecības visām attiecīgajām zālēm, kas nav uzskaitītas šīs sadaļas iepriekšējā rindkopā (attiecīgie reģistrācijas pieteikumi un reģistrācijas apliecības ir uzskaitītas IB pielikumā).

Ja attiecīgās valsts kompetentās iestādes uzskata zāles par vitāli nepieciešamām, to reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu attiecīgajā(-ās) ES dalībvalstī(-īs) var atlikt uz periodu, kas nepārsniedz 24 mēnešus no Komisijas lēmuma pieņemšanas dienas. Ja šajā periodā ES dalībvalsts(-is) nolēm, ka zāles vairs nav uzskatāmas par vitāli nepieciešamām, attiecīgās reģistrācijas apliecības darbība ir jāaptur. Ja kāda no ES dalībvalstīm uzskata zāles par vitāli nepieciešamām, attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz informācija par šo zāļu un ES atsauces zāļu bioekvivalences

pētījumu, kas īstenots 12 mēnešu laikā no Komisijas lēmuma pieņemšanas dienas. Lēmumu atzīt kādu no IB pielikumā norādītajām reģistrētajām zālēm par vitāli nepieciešamām ES dalībvalsts(-is) pieņem, izvērtējot gan medicīnas nozares vajadzības, ko citādi nevar apmierināt, gan, ja piemērojams, ārstējamo slimību un piemērotu alternatīvo zāļu pieejamību attiecīgajā(-ās) ES dalībvalstī(-īs).

Atkārtotas pārskatīšanas procedūra

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas 2023. gada decembrī pieteikumu iesniedzēji/reģistrācijas apliecības īpašnieki Sandoz B.V. uzņēmumu grupa, 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. uzņēmumu grupa, Aurobindo Pharma Limited uzņēmumu grupa un Remedica Ltd., no kuriem daži pārstāv vairākus pieteikuma iesniedzējus/reģistrācijas apliecības īpašniekus, kā sīkāk izklāstīts turpmāk un novērtējuma ziņojumā, pieprasīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 32. panta 4. punktu atkārtoti izskatīt CHMP atzinumu par Synapse Labs Pvt. Ltd. pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar 31. pantu attiecībā uz to skartajām zālēm, kas satur abakavīru/lamivudīnu, atazanavīru, darunavīru, deferaziroksu, efavirenzu/emtricitabīnu/tenofovīru, erlotinību, lapatinību, olanzapīnu, sitagliptīnu/metformīnu, sorafenību un sunitinību. Pieteikuma iesniedzēji un reģistrācijas apliecības īpašnieki 2024. gada 15. janvārī, 12. un 13. februārī iesniedza detalizētu pamatojumu CHMP ieteikuma pārskatīšanai.

CHMP diskusija par atkārtotas pārskatīšanas pamatojumu

CHMP izskatīja detalizēto pamatojumu, ko iesniedza pieteikuma iesniedzēji un RAĪ šīs pārskatīšanas procedūras ietvaros, un zinātniskos datus, kas ir šā pamatojuma pamatā.

Attiecībā uz abiem apgalvojumiem, kas balstīti uz pētījumu datu analīzi, CHMP atkārtoti uzsvēra, ka, ņemot vērā to konstatējumu raksturu, smagumu un apmēru, kuri konstatēti pēc 2020. un 2022. gada novembrī AEMPS veiktās pārbaudes attiecībā uz Synapse iegūtajiem datiem, kvalitātes vadības sistēma tika uzskatīta par apdraudētu un radīja nopietnas šaubas par PLO veikto BE pētījumu (klīniskās un bioanalītiskās daļas) datu derīgumu un ticamību. Ņemot vērā to, ka kvalitātes vadības sistēma nav spējusi novērst un atklāt konstatējumu rašanos, nevar izslēgt trūkumus citās klīnisko pētījumu jomās. Līdz ar to CHMP nevar bez pamatotām šaubām izslēgt to, ka kritiskie LKP pārkāpumi pētījumu centrā nav ietekmējuši minēto pētījumu derīgumu un ticamību, un iesniegtie argumenti nepierāda, ka uz minētajiem pētījumiem var paļauties. Tāpēc CHMP uzskata, ka nevar paļauties uz šiem pētījumiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm.

Attiecībā uz alternatīvo bioekvivalences pētījumu, kas veikts citā iestādē attiecībā uz olanzapīnu, un datiem, kas pamato prasību par atbrīvojumu no bioekvivalences pētījumu veikšanas attiecībā uz sitagliptīnu/metformīnu, CHMP atzīmēja, ka šie zinātniskie dati sākotnējā novērtējumā un pirms sākotnējā atzinuma nebija pieejami un tāpēc saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 62. panta 1. punkta piekto apakšpunktu tos nevarēja ņemt vērā atkārtotā pārskatīšanā. Turklāt attiecībā uz olanzapīnu nav panākta vienprātība ar RAĪ, ka Synapse veiktais pētījums nebija izšķirošs, lai pierādītu pašreizējo olanzapīna mutē disperģējamo tablešu bioekvivalenci ar aktīvās vielas otro polimorfisko formu, jo nav pierādīts, ka polimorfiskās formas izmaiņas neietekmēja zāļu pieejamību *in vivo*.

Tā kā nav pierādījumu par bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm, attiecīgo zāļu efektivitāti un drošumu nav iespējams noteikt un līdz ar to ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu.

CHMP piekrīt, ka, līdzīgi kā sunitiniba (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd. un Pharmevid s.r.o.), arī Nibufar (sunitiniba, Farmex d.o.o.) ieguvuma un riska attiecību neietekmēja bažas, kas saistītas ar Synapse veiktajiem pētījumiem. Lai gan pētījums paēdušā stāvoklī tika veikts Synapse, pētījums tukšā dūšā tika veikts citā PLO, un saskaņā ar EMA zāļu specifisko bioekvivalences pamatnostādni pētījums tukšā dūšā ir pietiekams, lai pierādītu

bioekvivalenci. Tas netika ņemts vērā sākotnējā atzinumā tehniska rakstura problēmas dēļ. Galīgais atzinums ir attiecīgi atjaunināts.

Pamatojoties uz pieejamo datu kopumu, tostarp sākotnējās novērtēšanas procedūras laikā iesniegto informāciju un detalizēto atkārtotas pārskatīšanas pamatojumu, ko iesnieguši noteiktie RAĪ/pieteikuma iesniedzēji, CHMP:

1. secināja, ka Nibufar ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva, un iesaka saglabāt reģistrācijas apliecību;
2. apstiprināja savus iepriekšējos secinājumus, ka bioekvivalence ar ES atsaucēs zālēm nav pierādīta attiecībā uz citām zālēm/reģistrācijas pieteikumiem, uz kuriem attiecas atkārtota pārskatīšana un kuru ieguvumu un riska attiecība tiek uzskatīta par negatīvu. Tāpēc CHMP apstiprināja savu secinājumu, ka tālāk norādītie reģistrācijas pieteikumi neatbilst reģistrācijas apliecības piešķiršanas kritērijiem, bet šo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāaptur.
 - Abakavīrs/lamivudīns (RAĪ: 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., Stapdaharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.)
 - Atazanavīrs (RAĪ: 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)
 - Darunavīrs (RAĪ: 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.)
 - Deferazirokss (RAĪ: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
 - Efavirens/emtricitabīns/tenofovīrs (RAĪ: 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)
 - Erlotinibs (RAĪ: 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, Stadaphtharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatrix Limited, Mylan SpA, Mylan, Lda., Sandoz, Centrafarm B.V., Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited, Sandoz B.V., Sandoz Limited, Generics (UK) Limited. Pieteikuma iesniedzējs: Sandoz Hungaria KFT)
 - Lapatinibs (RAĪ: 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, Stapdaharm GmbH)

- Olanzapīns (RAĪ: 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. Pieteikuma iesniedzējs: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptīns/metformīns 50/850 mg (RAĪ: +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.)
- Sorafenibs (RAĪ: 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., Stapdaharm GmbH, Stada M&D Srl. Pieteikuma iesniedzējs: Sandoz A/S).

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- CHMP izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz reģistrācijas apliecībām un reģistrācijas apliecību pieteikumiem zālēm, kurām bioekvivalences pētījumu klīniskā un/vai bioanalītiskā daļa tika veikta Synapse, pētniecības līgumorganizācijā (PLO), kas atrodas Kharadi, Pune, Indijā, kopš pētījuma centra izveidošanas ar nosaukumu Synapse Labs Pvt.
- CHMP izskatīja pieejamos datus un informāciju, ko rakstveidā sniedza pieteikuma iesniedzēji un RAĪ, kā arī Synapse sniegto informāciju. Synapse nesniedza jaunu informāciju, kas mainītu paziņojumā par šo procedūru izklāstītos secinājumus.
- CHMP ņēma vērā arī pārskatīšanas pamatojumu, ko pieteikuma iesniedzēji/RAĪ bija iesnieguši rakstiski.
- CHMP secināja, ka IA pielikumā minētajām reģistrācijas apliecībām un reģistrācijas pieteikumiem bija pieejami alternatīvi dati, kas pierāda bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm.
- Komiteja secināja, ka dati, kuri pamato reģistrācijas apliecību/reģistrācijas pieteikumu, nav pareizi un ka ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu:
 - reģistrētajām zālēm, par kurām nav iesniegti alternatīvi bioekvivalences dati vai pamatojums vai par kurām šādi dati ir iesniegti, bet CHMP tos ir atzinusi par nepietiekamiem, lai pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm vai — attiecībā uz plaši lietotām zālēm — ar zinātniskajā literatūrā (IB pielikums) minētajām zālēm.
 - reģistrācijas pieteikumiem, kuriem netika iesniegti alternatīvi bioekvivalences dati vai pamatojums, vai kuriem šādi dati tika iesniegti, bet kurus CHMP uzskatīja par nepietiekamiem, lai pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm (IB pielikums).

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu CHMP secināja, ka:

- a. reģistrācijas apliecības zālēm, kurām tika noteikta bioekvivalence ar ES atsauces zālēm (IA pielikums), ir jā saglabā, jo šo reģistrācijas apliecību ieguvuma un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu;

- b. reģistrācijas apliecību darbība zālēm, par kurām bioekvivalences dati vai pamatojums netika iesniegti vai tika iesniegti, bet kurus CHMP uzskatīja par nepietiekamiem, lai pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm/zālēm, kas minētas zinātniskajā literatūrā (IB pielikums), ir jāaptur, jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecību izsniegšanu, nav pareizi un līdz ar to šo reģistrācijas apliecību ieguvumu un riska attiecība saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu ir uzskatāma par negatīvu.

Lai atceltu reģistrācijas apliecību darbības apturēšanu, RAĪ jāiesniedz pierādījumi, ka bioekvivalence ar ES atsauces zālēm ir pierādīta, pamatojoties uz attiecīgiem datiem, kas atbilst Direktīvas 2001/83/EK 10. pantam (piemēram, bioekvivalences pētījums, kas veikts ar ES atsauces zālēm), vai, ja attiecināms uz plaši lietotām zālēm, ir pierādīta bioekvivalence ar zinātniskajās publikācijās minētajām zālēm.

Izvērtējot gan medicīnas nozares vajadzības, ko citādi nevar apmierināt, gan, ja piemērojams, ārstējamo slimību, un apsverot piemērotu alternatīvo zāļu pieejamību attiecīgajā(-ās) ES dalībvalstī(-īs), atsevišķas ES dalībvalstis var atzīt kādu no šīm reģistrētajām zālēm par vitāli nepieciešamām. Ja, pamatojoties uz šādiem kritērijiem, ES dalībvalsts attiecīgās kompetentās iestādes atzīst zāles par vitāli nepieciešamām, attiecīgās(-o) reģistrācijas apliecības(-u) darbības apturēšanu var atlikt uz periodu, kurā zāļu pieejamība ir uzskatāma vitāli nepieciešamu. Šis atlikšanas periods nedrīkst pārsniegt 24 mēnešus no Komisijas lēmuma pieņemšanas dienas. Ja šajā periodā ES dalībvalsts(-is) nolemj, ka zāles vairs nav uzskatāmas par vitāli nepieciešamām, attiecīgās(-o) reģistrācijas apliecības(-u) darbība ir jāaptur. Šīm zālēm, kuras ES dalībvalsts(-is) uzskata par vitāli nepieciešamām, reģistrācijas apliecības īpašniekiem divpadsmit mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas ir jāiesniedz bioekvivalences pētījums, kas veikts attiecībā uz ES atsauces zālēm/zinātniskajās publikācijās minētajām zālēm.

- c. Reģistrācijas pieteikumi, kuriem nebija iesniegti bioekvivalences dati vai pamatojums, vai kuriem šādi dati bija iesniegti, bet CHMP tos uzskatīja par nepietiekamiem, lai pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm (IB pielikums), neatbilda zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanas kritērijiem, jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecības, nav pareizi, un šo reģistrācijas apliecību ieguvumu un riska attiecība saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 26. pantu ir uzskatāma par negatīvu.
- d. Bioekvivalence ar ES atsauces zālēm tika pierādīta IA pielikumā uzskaitītajiem reģistrācijas pieteikumiem.