

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Hiszpańska Agencja ds. leków i wyrobów medycznych (AEMPS) przeprowadziła zdalną inspekcję GCP zajmujących się badaniami biorównoważności (BE) placówek spółki Synapse Labs Pvt. Ltd. (zwanej dalej „Synapse”), będącej organizacją prowadzącą badania kliniczne na zlecenie (ang. *contract research organisation*, CRO) z siedzibą pod adresem Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indie) oraz Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014 (Indie).

Ustalenia dokonane w czasie inspekcji budzą poważne wątpliwości co do poprawności i wiarygodności danych z badań BE (części klinicznej i bioanalitycznej) przeprowadzonych przez tę CRO. W ramach inspekcji skontrolowano badania z lat 2009–2019 oraz system zarządzania jakością (QMS) Synapse za lata 2009–2022. Dokonano pięciu (5) ustaleń o charakterze krytycznym (ang. *critical findings*, CF) i jednego (1) o charakterze poważnym:

- CRO nie zdołała wykazać, że systemy informatyczne / metody bioanalizy i zarządzania danymi zapewniają odpowiednią integralność danych bioanalitycznych i klinicznych. Ogólnie rzecz biorąc, do 2023 r. CRO nie dysponowała solidnym zapleczem QMS, procedurami ani środkami kontroli integralności uzyskiwanych danych (4 CF).
- W ponad 20 badaniach przeprowadzonych między 2013 a 2018 r. zaobserwowano istotne nieprawidłowości dotyczące farmakokinetyki (tj. zidentyfikowano wiele par uczestników z takimi samymi profilami zależności stężenia w osoczu od czasu). Przy braku innego akceptowalnego uzasadnienia należałoby uznać, że fakt ten świadczy o duplikowaniu profili (1 CF).
- Dokumentacja źródłowa w badaniach klinicznych i bioanalitycznych nie była prowadzona w sposób jasny i jednoznaczny (1 ustalenie o charakterze poważnym).
- CRO zgodziła się z większością dokonanych ustaleń. Nie zgłoszono żadnych poważnych rozbieżności zdań ani błędów rzeczowych. CRO nie była w stanie wykluczyć możliwości celowej niewłaściwej interpretacji danych, co również może osłabiać skuteczność jej QMS, jak i celowość badań prowadzonych przez CRO w następstwie inspekcji.

Ze względu na przekrojowy i systematyczny charakter uchybień stwierdzonych na przestrzeni kilku lat, w ciągu których QMS także funkcjonował nieprawidłowo, należy uznać, że mają one bezpośredni wpływ na zgodność z GCP (dobrą praktyką kliniczną) i wiarygodność danych, co budzi poważne wątpliwości co do akceptowalności danych analitycznych i klinicznych uzyskiwanych przez Synapse.

W dniu 27 czerwca 2023 r. Hiszpania przekazała sprawę CHMP zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i poprosiła Komitet o ocenę wpływu powyższych wątpliwości na stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w państwach członkowskich na podstawie badań przeprowadzonych w placówkach Synapse, a także na trwające procedury, ponadto wnosząc o wydanie zalecenia w sprawie utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu tych produktów.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Powaga i zakres ustaleń dokonanych w związku z inspekcją przeprowadzoną przez AEMPS w listopadzie 2020 r. i 2022 r. w odniesieniu do danych uzyskiwanych przez Synapse wskazują na nieprawidłowe funkcjonowanie systemu zarządzania jakością i wzbudzają poważne wątpliwości co do poprawności i wiarygodności danych z badań BE (części klinicznej i bioanalitycznej) przeprowadzonych przez tę CRO.

W celu wykazania pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka przedmiotowych produktów leczniczych podmioty odpowiedzialne (MAH) i wnioskodawców zgłaszających produkty ujęte w tej procedurze

poproszono o zajęcie stanowiska na temat wpływu podnoszonych poważnych wątpliwości dotyczących adekwatności systemu zarządzania jakością oraz ogólnej wiarygodności danych uzyskiwanych przez Synapse na posiadane przez te podmioty pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub wnioski o dopuszczenie, a także o przedstawienie dowodów biorównoważności (np. z badań biorównoważności) z zarejestrowanymi w UE referencyjnymi produktami leczniczymi, uzyskanych z wykorzystaniem alternatywnych danych.

W przypadku wniosków dotyczących generycznych produktów leczniczych, tj. składanych na podstawie art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, konieczne jest wykazanie biorównoważności. Celem ustalania biorównoważności jest wykazanie równoważnego charakteru właściwości biofarmaceutycznych generycznego i referencyjnego produktu leczniczego, aby móc powołać się na badania przedkliniczne i kliniczne wykonane dla referencyjnego produktu leczniczego. Akceptowane są jedynie referencyjne produkty lecznicze dopuszczone na mocy art. 6 wspomnianej dyrektywy i zgodnie z jej art. 8.

W przypadku niewykazania biorównoważności niemożliwa jest ekstrapolacja na generyczny produkt leczniczy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego, ponieważ różnica biodostępności substancji czynnej między dwoma produktami leczniczymi może nie zawierać się w określonych dopuszczalnych granicach. Granice te wyznacza się w celu zagwarantowania porównywalnego działania w warunkach *in vivo*, tj. podobieństwa pod względem bezpieczeństwa i skuteczności. Jeśli biodostępność produktu generycznego przekracza ustaloną górną granicę, wówczas biodostępność referencyjnego produktu leczniczego może prowadzić do nadmiernej ekspozycji pacjentów na substancję czynną, a w konsekwencji do potencjalnie częstszego występowania lub większego nasilenia działań niepożądanych. Jeśli biodostępność produktu generycznego jest niższa niż ustalona dolna granica, wówczas biodostępność referencyjnego produktu leczniczego może prowadzić do zbyt małej ekspozycji pacjentów na substancję czynną, a w konsekwencji potencjalnie do mniejszej skuteczności, opóźnionego działania leczniczego albo nawet jego braku.

W przypadku wniosków dotyczących hybrydowych produktów leczniczych, tj. w przypadkach, o których mowa w art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, oraz produktów leczniczych o ugruntowanym zastosowaniu, tj. w przypadkach, o których mowa w art. 10a dyrektywy 2001/83/WE, potrzebę wykonania badań biorównoważności ustala się indywidualnie. Jeśli jednak wykazanie równoważności z zarejestrowanym w UE referencyjnym produktem leczniczym lub z produktem leczniczym, o którym mowa w przedłożonej literaturze naukowej, uznaje się za konieczne, aby powołać się na badania przedkliniczne i kliniczne wykonane dla referencyjnego produktu leczniczego lub na przedłożoną literaturę naukową, zastosowanie mają te same zasady. Wobec braku wiarygodnych danych wykazujących biorównoważność z zarejestrowanym w UE referencyjnym produktem leczniczym lub — w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu — z produktem leczniczym, o którym mowa w literaturze naukowej, stosunek korzyści do ryzyka produktów dopuszczonych do obrotu lub oczekujących na dopuszczenie do obrotu wyłącznie na podstawie danych uzyskanych przez Synapse w badaniach biorównoważności nie może być uznany za pozytywny, ponieważ nie można wykluczyć problemów w zakresie bezpieczeństwa/tolerancji lub skuteczności.

CHMP nie może ponad wszelką wątpliwość wykluczyć, że zasadnicze naruszenia GCP w placówce miały wpływ na ważność i wiarygodność tych badań, wyraża zatem przekonanie, że nie mogą one stanowić podstawy wykazania biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym zarejestrowanym w UE. Choć wcześniejsze audyty lub inspekcje prowadzone w Synapse mogły w istocie mieć wynik pozytywny, brak stwierdzonych uchybień nie gwarantuje jakości danych, ponieważ naruszenia GCP mogły nie zostać wykryte, nawet jeśli faktycznie występowały. Przyjmuje się, że ustalenia dokonane w związku z danymi uzyskiwanymi przez Synapse odzwierciedlają szersze spektrum problemów dotyczących adekwatności systemu zarządzania jakością i ogólnej wiarygodności wszystkich danych wygenerowanych przez Synapse, a wątpliwości tych nie może rozwiązać żadna weryfikacja ani audyt

niewiarygodnych danych. Dlatego argumenty te nie przesądzają o wiarygodności wspomnianych badań.

Ponadto CHMP jest zdania, że brak sygnałów stwierdzonych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie daje wystarczającej pewności, ponieważ nie ustalono, czy działania w zakresie tego nadzoru pozwalają na wykrycie sygnałów takiego rodzaju. Co ważniejsze, działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie mogą zastąpić wykazania biorównoważności.

Przedstawiono wyniki badań biorównoważności z produktami referencyjnymi zarejestrowanymi poza UE. Produkty lecznicze spoza UE nie spełniają definicji referencyjnego produktu leczniczego w rozumieniu art. 10 ust. 2 lit. a) dyrektywy 2001/83/WE. Dlatego wyniki badań biorównoważności z zastosowaniem produktów referencyjnych zarejestrowanych poza UE nie mogą stanowić podstawy do wykazania biorównoważności.

Podsumowując, z uwagi na brak wykazanej w wiarygodny sposób biorównoważności względem zarejestrowanego w UE produktu leczniczego lub — w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu — z uwagi na brak wykazania, jak dane na temat produktu leczniczego, o którym mowa w literaturze naukowej i który stosuje się od co najmniej 10 lat, odnoszą się do produktu o ugruntowanym zastosowaniu, wymogi wskazane w art. 10 lub 10a dyrektywy 2001/83/WE należy uznać za niespełnione. Nie można ustalić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, a zatem nie można uznać stosunku korzyści do ryzyka za pozytywny.

Alternatywne dane dotyczące biorównoważności lub odpowiednie uzasadnienie odstępiania od badań na podstawie klasyfikacji BCS zostały przedstawione w celu wykazania biorównoważności:

- następujących produktów leczniczych:
 - nortryptylina: Nortriptyline tabletki powlekane Alissa Healthcare Research Limited i Pharmafile Limited;
 - sitagliptyna 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;
 - sitagliptyna/metformina (tylko 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 oraz
- we wnioskach o dopuszczenie do obrotu produktów Gitas i Condias (sitagliptyna).

CHMP uznaje, że biorównoważność tych produktów została wykazana, i zaleca utrzymanie wyżej wymienionych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a w odniesieniu do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu stwierdza, że biorównoważność w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego zarejestrowanego w UE została wykazana na podstawie alternatywnych danych.

Alternatywne badania biorównoważności przeprowadzone przez inną CRO, a nie przez Synapse, zostały przedstawione jako główne dowody biorównoważności produktów zawierających metforminę (Win Medica), sunitynib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd i Pharmeid s.r.o.), fezoterodynę (Genus Pharmaceuticals Limited) oraz kwas ursodeoksycholowy (Teva

B.V, Teva UK Limited). CHMP stwierdził, że wątpliwości dotyczące badań przeprowadzonych przez Synapse nie miały wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów zawierających metforminę (Win Medica), sunitynib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd i Pharmevit s.r.o.), fezoterodynę (Genus Pharmaceuticals Limited) oraz kwas ursodeoksycholowy (Teva B.V, Teva UK Limited), i zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Wszystkie pozostałe podmioty odpowiedzialne i pozostali wnioskodawcy nie przedłożyli wystarczających danych dla wykazania biorównoważności ich produktów leczniczych. Z uwagi na niewykazanie biorównoważności z zarejestrowanym w UE referencyjnym produktem leczniczym lub niewykazanie, w jaki sposób dane porównujące produkt leczniczy z produktem leczniczym, o którym mowa w literaturze naukowej wykazującej, że jego substancję czynną stosuje się od co najmniej 10 lat, odnoszą się do produktu leczniczego o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, należy uznać, że wymogi wskazane w art. 10 lub 10a dyrektywy 2001/83/WE nie zostały spełnione oraz że nie można ustalić skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przedmiotowych produktów leczniczych, a więc stosunek korzyści do ryzyka nie może być uznany za pozytywny. CHMP stwierdza zatem, że wszystkie przedmiotowe wnioski o dopuszczenie do obrotu, których nie wymieniono w powyższym akapicie niniejszej sekcji, obecnie nie spełniają kryteriów dopuszczalności do obrotu, i zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich tych produktów leczniczych (przedmiotowe wnioski o dopuszczenie do obrotu i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymieniono w aneksie IB).

W przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych uznanych przez właściwe organy krajowe za produkty krytyczne zawieszenie pozwolenia w danych państwach członkowskich UE można odroczyć na okres nieprzekraczający 24 miesięcy od wydania decyzji Komisji. Jeśli w tym czasie państwa członkowskie UE uznają, że dany produkt leczniczy nie spełnia już kryteriów krytyczności, zawieszenie danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zacznie obowiązywać. W przypadku takich produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie UE podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany przedłożyć wyniki badania biorównoważności względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego w ciągu 12 miesięcy od wydania decyzji Komisji. Dopuszczony do obrotu produkt leczniczy wymieniony w aneksie IB może zostać uznany przez państwa członkowskie UE za krytyczny na podstawie oceny potencjalnych niezaspokojonych potrzeb medycznych, z uwzględnieniem dostępności odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim UE oraz — w razie potrzeby — biorąc pod uwagę charakter wskazania.

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu przez CHMP opinii w grudniu 2023 r. wnioskodawcy / podmioty odpowiedzialne: grupa kapitałowa Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., grupa kapitałowa PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd., grupa kapitałowa Aurobindo Pharma Limited oraz Remedica Ltd., z których część występuje w imieniu kilku wnioskodawców / podmiotów odpowiedzialnych zgodnie z poniższym wykazem i sprawozdaniem z oceny, zwrócili się w trybie art. 32 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE z prośbą o ponowne zbadanie opinii CHMP wydanej na temat Synapse Labs Pvt. Ltd. zgodnie z procedurą przekazania na podstawie art. 31 w odniesieniu do swoich ujętych w opinii produktów leczniczych zawierających abakawir/lamiwudynę, atazanawir, darunawir, deferazyroks, efawirenz/emtrycytabinę/tenofowir, erlotynib, lapatynib, olanzapinę, sitagliptynę/metforminę, sorafenib oraz sunitynib. Wnioskodawcy i podmioty odpowiedzialne przedłożyły szczegółowe uzasadnienie ponownego zbadania zalecenia CHMP w dniach 15 stycznia, 12 lutego i 13 lutego 2024 r.

Stanowisko CHMP w sprawie podstaw ponownego zbadania

CHMP w ramach procedury ponownego zbadania rozpatrzył szczegółowe uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawców i podmioty odpowiedzialne oraz dane naukowe na ten temat.

W odniesieniu do dwóch stwierdzeń wynikających z analizy danych badawczych CHMP ponownie podkreślił, że w świetle charakteru, powagi i zakresu ustaleń dokonanych w związku z inspekcją przeprowadzoną przez AEMPS w listopadzie 2020 r. i 2022 r. w odniesieniu do danych uzyskiwanych przez Synapse funkcjonowanie systemu zarządzania jakością należy uznać za nieprawidłowe i istnieją poważne wątpliwości co do poprawności i wiarygodności danych z badań BE (części klinicznej i bioanalitycznej) przeprowadzonych przez tę CRO. Biorąc pod uwagę niewydolność systemu zarządzania jakością w zakresie zapobiegania tym uchybieniom i ich wykrywania, nie można wykluczyć błędów dotyczących innych aspektów badań. W związku z tym CHMP nie może ponad wszelką wątpliwość wykluczyć, że krytyczne naruszenia GCP w placówce nie miały wpływu na ważność i wiarygodność wspomnianych badań, a przedstawione argumenty nie wskazują, aby na badaniach tych można się było opierać. CHMP jest zatem zdania, że badania te nie mogą stanowić podstawy do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego zarejestrowanego w UE.

W odniesieniu do alternatywnego badania biorównoważności przeprowadzonego dla olanzapiny w innej placówce i danych uzasadniających odstępianie od badań biorównoważności dla sitagliptyny/metforminy CHMP zauważył, że dane te nie były dostępne w momencie opracowania początkowej oceny i przed wydaniem pierwotnej opinii, a więc zgodnie z art. 62 ust. 1 akapit 5 rozporządzenia (WE) 726/2004 nie można ich uwzględnić podczas ponownego zbadania. Ponadto w przypadku olanzapiny nie ustalono z podmiotem odpowiedzialnym, czy badanie przeprowadzone przez Synapse nie było kluczowe dla wykazania biorównoważności olanzapiny w dostępnej obecnie postaci tabletki ulegającej rozpadowi w jamie ustnej z polimorficzną postacią II substancji czynnej, ponieważ nie wykazano, że zmiana postaci polimorficznej nie wpływa na dostępność produktu w warunkach *in vivo*.

Wobec niewykazania biorównoważności z referencyjnymi produktami leczniczymi zarejestrowanymi w UE nie można ustalić skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania rzeczonych produktów leczniczych, a stosunek korzyści do ryzyka nie może zostać uznany za pozytywny.

CHMP zgadza się, że — podobnie jak w przypadku sunitynibu (Bluefish Pharmaceuticals AB, Geneparm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd oraz Pharmavid s.r.o.) — wątpliwości dotyczące badań przeprowadzonych przez Synapse nie wpływają na stosunek korzyści do ryzyka dotyczący produktu Nibufar (sunitynib, Farmex d.o.o). Wprawdzie badanie poposiłkowe przeprowadzono w Synapse, ale badanie na czczo wykonywała inna CRO, a zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi biorównoważności produktów („Product Specific Bioequivalence Guideline”) badanie na czczo wystarcza do wykazania biorównoważności. Kwestia ta nie została uwzględniona w pierwotnej opinii z przyczyn technicznych. Ostateczna opinia została odpowiednio zaktualizowana.

Na podstawie wszystkich dostępnych danych, w tym informacji przedłożonych w trakcie pierwotnej procedury oceny oraz szczegółowych podstaw ponownego zbadania przedstawionych przez wymienione podmioty odpowiedzialne / wymienionych wnioskodawców, CHMP:

1. uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Nibufar jest pozytywny, i zaleca utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
2. potwierdził swój wcześniejszy wniosek, że biorównoważność z zarejestrowanym w UE referencyjnym produktem leczniczym nie została wykazana w przypadku pozostałych produktów leczniczych / wniosków o dopuszczenie do obrotu podlegających procedurze ponownego zbadania, a ich stosunek korzyści do ryzyka należy uznać za niekorzystny. CHMP potwierdził zatem swoją konkluzję, że poniższe wnioski o dopuszczenie do obrotu nie spełniają warunków dopuszczenia, a pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poniższych produktów leczniczych powinny zostać zawieszone:

- abakawir/lamiwudyna (podmioty odpowiedzialne: 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.);
- atazanawir (podmioty odpowiedzialne: 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);
- darunawir (podmioty odpowiedzialne: 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.);
- deferazyroks (podmioty odpowiedzialne: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited);
- efawirenz/emtrycytabina/tenofowir (podmioty odpowiedzialne: 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);
- erlotynib (podmioty odpowiedzialne: 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; wnioskodawca: Sandoz Hungaria KFT);
- lapatynib (podmioty odpowiedzialne: 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);
- olanzapina (podmioty odpowiedzialne: 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.; wnioskodawca: PharmConsul s.r.o.);
- sitagliptyna/metformina 50/850 mg (podmioty odpowiedzialne: +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.);

- sorafenib (podmioty odpowiedzialne: 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.; wnioskodawca: Sandoz A/S).

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP przeprowadził procedurę w trybie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w przypadku których kliniczne lub bioanalityczne części badań biorównoważności zostały przeprowadzone przez Synapse, organizację prowadzącą badania kliniczne na zlecenie (CRO) z siedzibą w Kharadi, Pune, Indie, od momentu uruchomienia placówki pod firmą Synapse Labs Pvt. Ltd.
- CHMP przeanalizował dostępne dane i informacje przedstawione na piśmie przez wnioskodawców oraz podmioty odpowiedzialne, a także informacje udzielone przez Synapse. Synapse nie dostarczyła żadnych nowych informacji, które zmieniłyby wnioski przedstawione w zawiadomieniu dotyczącym procedury.
- CHMP uwzględnił także podstawy do ponownego zbadania przedstawione na piśmie przez wnioskodawców / podmioty odpowiedzialne.
- CHMP stwierdził, że w odniesieniu do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w załączniku IA, istnieją alternatywne dane pozwalające ustalić biorównoważność w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego zarejestrowanego w UE.
- Komitet uznał dane na poparcie dopuszczenia do obrotu / wniosku o dopuszczenie do obrotu za niepoprawne, a stosunek korzyści do ryzyka za niekorzystny w przypadku:
 - dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, dla których nie przedłożono alternatywnych danych dotyczących biorównoważności ani uzasadnień, albo przedłożono je, ale CHMP uznał je za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego albo — w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu — względem produktu leczniczego opisywanego w literaturze naukowej (aneks IB);
 - wniosków o dopuszczenie do obrotu, w których nie przedłożono alternatywnych danych dotyczących biorównoważności ani uzasadnień, albo przedłożono je, ale CHMP uznał je za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego (aneks IB).

Zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE CHMP ustalił zatem, co następuje:

- a. Należy utrzymać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, których biorównoważność względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego została ustalona (aneks IA), ponieważ w ich przypadku stosunek korzyści do ryzyka uważa się za korzystny.
- b. Należy zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w przypadku których dane lub uzasadnienia dotyczące biorównoważności nie zostały przedłożone albo zostały przedłożone, ale uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE /

produktem leczniczym, o którym mowa w literaturze naukowej (aneks IB), ponieważ dane na poparcie tych pozwoleń są niepoprawne, a stosunek korzyści do ryzyka w ich przypadku uważa się za niekorzystny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

Zniesienie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wymaga przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny dowodów wykazujących biorównoważność względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego na podstawie właściwych danych zgodnie z wymogiem wskazanym w art. 10 dyrektywy 2001/83/WE (np. badanie biorównoważności względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego) albo — w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu — wykazania biorównoważności z produktem leczniczym, o którym mowa w literaturze naukowej.

Niektóre dopuszczone do obrotu produkty lecznicze mogą zostać uznane przez poszczególne państwa członkowskie UE za krytyczne na podstawie oceny potencjalnych niezaspokojonych potrzeb medycznych, z uwzględnieniem dostępności odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim UE oraz — w razie potrzeby — biorąc pod uwagę charakter wskazania. Jeśli na podstawie tych kryteriów właściwe organy krajowe państw członkowskich UE uznają produkt leczniczy za krytyczny, zawieszenie stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu można odroczyć na okres, przez który produkt leczniczy uznaje się za krytyczny. Okres odroczenia nie może przekroczyć 24 miesięcy od wydania decyzji Komisji. Jeśli w tym czasie państwa członkowskie UE uznają, że dany produkt leczniczy nie spełnia już kryteriów krytyczności, zawieszenie danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zacznie obowiązywać. W przypadku takich produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie UE podmioty odpowiedzialne są zobowiązane przedłożyć wyniki badania biorównoważności względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego / produktu leczniczego, o którym mowa w literaturze naukowej, w ciągu 12 miesięcy od wydania decyzji Komisji;

- c. Wnioski o dopuszczenie do obrotu, w przypadku których dane lub uzasadnienia dotyczące biorównoważności nie zostały przedłożone albo zostały przedłożone, ale uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE (aneks IB), nie spełniają warunków dopuszczenia, ponieważ dane na poparcie tych pozwoleń są niepoprawne, a stosunek korzyści do ryzyka w ich przypadku uważa się za niekorzystny zgodnie z art. 26 dyrektywy 2001/83/WE.
- d. Biorównoważność względem zarejestrowanego w UE referencyjnego produktu leczniczego została ustalona w przypadku wniosków o dopuszczenie do obrotu wymienionych w aneksie IA.