

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke pomôcky (AEMPS) vykonala kontrolu dodržiavania zásad správnej klinickej praxe (GCP) na diaľku v zariadeniach biologickej rovnocennosti (BE) v spoločnosti Synapse Labs Pvt. (ďalej len „Synapse“), zmluvnej výskumnej organizácii (CRO), ktorá sídli na adrese Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (India) a Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India).

Zistenia nahlásené počas tejto kontroly vážne spochybnil platnosť a spoľahlivosť údajov zo štúdií biologickej rovnocennosti (klinickú a bioanalytickú časť) vykonaných v CRO. V rámci kontroly sa preskúmali štúdie za obdobie 2009 – 2019 a systém riadenia kvality spoločnosti Synapse za obdobie 2009 – 2022. Bolo identifikovaných päť (5) kritických zistení a jedno (1) závažné zistenie:

- CRO nepreukázala primeranosť počítačových systémov/bioanalýzy a správy údajov na zabezpečenie integrity bioanalytických a klinických údajov. Celkovo až do roku 2023 chýbali v CRO spoľahlivé opatrenia, postupy a kontrola integrity vytvorených údajov v rámci systému riadenia kvality (4 kritické zistenia).
- Významné farmakokinetické anomálie boli pozorované vo viac ako 20 štúdiách vykonaných v rokoch 2013 až 2018 (t. j. viacero párov účastníkov s prekrývajúcimi sa plazmatickými profilmi závislosti času a koncentrácie). Táto skutočnosť by sa v neprítomnosti iného prijateľného odôvodnenia považovala za koherentnú s duplikáciou profilu (1 kritické zistenie).
- Zdrojová dokumentácia pre klinický a bioanalytický výskum nebola jasne a jednoznačne stanovená (1 závažné zistenie).
- CRO uznala väčšinu identifikovaných zistení. Neboli zaznamenané žiadne závažné nezhody alebo vecné chyby. CRO nevylúčila možné úmyselné skreslenie údajov, čo sa tiež považuje za potenciálne ohrozenie systému riadenia kvality v CRO a vyšetrovaní, ktoré CRO vykonala v dôsledku kontroly.

Vzhľadom na prierezovú a systematickú povahu zistení pozorovaných počas niekoľkých rokov, v ktorých bol ohrozený aj systém riadenia kvality, sa predpokladá, že tieto zistenia majú priamy vplyv na dodržiavanie zásad správnej klinickej praxe a spoľahlivosť údajov, čo by mohlo vážne spochybniť prijateľnosť analytických aj klinických údajov získaných spoločnosťou Synapse.

Dňa 27. júna 2023 iniciovalo Španielsko postúpenie veci podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadalo výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov, ktoré boli povolené v členských štátoch na základe skúšaní vykonaných v zariadeniach spoločnosti Synapse, ako aj na prebiehajúce postupy, a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Závažnosť a rozsah zistení identifikovaných na základe kontroly, ktorú vykonala agentúra AEMPS v novembri 2020 a 2022 v súvislosti s údajmi získanými v spoločnosti Synapse naznačujú, že systém riadenia kvality bol ohrozený a vyvoláva vážne pochybnosti o platnosti a spoľahlivosti údajov zo štúdií biologickej rovnocennosti (klinická a bioanalytická časť) vykonaných v CRO.

S cieľom preukázať pozitívny pomer prínosov a rizík príslušných liekov boli držiteľia povolenia na uvedenie na trh a žiadatelia liekov, ktorých sa tento postup týka, vyzvaní, aby sa vyjadrili k vplyvu vážnych výhrad vznesených v súvislosti s vhodnosťou systému riadenia kvality a celkovou spoľahlivosťou údajov získaných v spoločnosti Synapse na ich povolenia na uvedenie na trh alebo žiadosti a poskytli dôkazy o biologickej rovnocennosti (napr. skúšania zamerané na biologickú rovnocennosť) s referenčným liekom povoleným v EÚ s použitím alternatívnych údajov.

V žiadostiach o generické lieky, t. j. podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES, sa vyžaduje preukázanie biologickej rovnocennosti. Účelom stanovenia biologickej rovnocennosti je preukázať rovnocennosť biofarmaceutickej kvality generického lieku a referenčného lieku s cieľom umožniť premostenie predklinických testov a klinických skúšaní súvisiacich s referenčným liekom. Akceptujú sa len referenčné lieky povolené podľa článku 6 uvedenej smernice a v súlade s ustanoveniami článku 8 tej istej smernice.

Keď nie je stanovená biologická rovnocennosť, bezpečnosť a účinnosť nemôžu byť extrapolované na generický liek z referenčného lieku povoleného v EÚ, keďže biologická dostupnosť liečiva medzi týmito dvomi liekmi nemusí byť v rámci prijateľných, vopred stanovených limitov. Tieto limity sú stanovené tak, aby sa zabezpečil porovnateľný účinok *in vivo*, t. j. podobnosť z hľadiska bezpečnosti a účinnosti. Ak je biologická dostupnosť generického lieku vyššia ako vopred stanovený horný limit, t. j. biologická dostupnosť referenčného lieku, môže to viesť k vyššiemu vystaveniu ako je plánované vystavenie pacientov liečivu, výsledkom čoho môže byť potenciálne zvýšenie výskytu alebo závažnosti nežiaducich účinkov. Ak je biologická dostupnosť generického lieku nižšia ako vopred stanovený dolný limit, t. j. biologická dostupnosť referenčného lieku, môže to viesť k nižšiemu vystaveniu ako je plánované vystavenie liečivu, výsledkom čoho môže byť potenciálne zníženie účinnosti, oneskorený alebo dokonca žiadny terapeutický účinok.

V žiadostiach pre hybridné lieky, t. j. podľa článku 10 ods. 3 smernice 2001/83/ES, a pre lieky s osvedčeným lekárskeym použitím, t. j. podľa článku 10a smernice 2001/83/ES, sa potreba štúdií biologickej rovnocennosti určuje individuálne. Ak sa však považovalo za nevyhnutné preukázať rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ alebo s liekom uvedeným v predloženej odbornej literatúre s cieľom umožniť premostenie predklinických testov a klinických skúšaní súvisiacich s referenčným liekom alebo predloženou odbornou literatúrou, uplatňujú sa rovnaké zásady. Vzhľadom na to, že nie sú k dispozícii spoľahlivé údaje preukazujúce biologickú rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ alebo v prípade liekov s osvedčeným lekárskeym použitím s liekom uvedeným v odbornej literatúre sa pomer prínosov a rizík liekov, ktoré sú buď povolené, alebo sa uchádzajú o povolenie na uvedenie na trh len na základe údajov získaných v spoločnosti Synapse na preukázanie biologickej rovnocennosti, nemôže považovať za pozitívny, pretože nemožno vylúčiť možnosť problémov s bezpečnosťou/znášanlivosťou alebo účinnosťou.

Výbor CHMP nemôže bez odôvodnených pochybností vylúčiť, že závažné porušenia zásad správnej klinickej praxe na pracovisku ovplyvnili platnosť a spoľahlivosť uvedených štúdií, a zastáva názor, že tieto štúdie nemožno považovať za spoľahlivé na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ. Hoci sa uznáva, že audity alebo kontroly vykonané v minulosti v spoločnosti Synapse mohli mať pozitívne výsledky, neprítomnosť zistení nezaručuje, že údaje neboli ovplyvnené, pretože porušenia správnej klinickej praxe nemuseli byť zistené, aj keď boli prítomné. Zistenia identifikované v súvislosti s údajmi vytvorenými v spoločnosti Synapse sa považujú za odraz širších problémov týkajúcich sa vhodnosti systému riadenia kvality a celkovej spoľahlivosti všetkých údajov vytvorených v spoločnosti Synapse a na riešenie obáv nemožno použiť žiadne preskúmanie alebo audit nespoľahlivých údajov. Preto sa usudzuje, že tieto argumenty nedokazujú, že je možné sa na uvedené štúdie spoliehať.

Výbor CHMP navyše dospel k názoru, že aj keď neboli identifikované žiadne signály v rámci dohľadu nad liekmi, neposkytuje to dostatočné ubezpečenie, pretože nie je preukázané, že činnosti v rámci dohľadu nad liekmi môžu byť nastavené na detekciu takéhoto signálu. Dôležitejšie je, že činnosti v rámci dohľadu nad liekmi nemôžu nahradiť preukázanie biologickej rovnocennosti.

Boli predložené výsledky štúdií biologickej rovnocennosti s referenčnými liekmi povolenými mimo EÚ. Lieky povolené mimo EÚ nespĺňajú vymedzenie „referenčného lieku“ stanovené v článku 10 ods. 2 písm. a) smernice 2001/83/ES. Výsledky zo štúdií biologickej rovnocennosti ako také s použitím

referenčných liekov povolených mimo EÚ preto nemôžu byť akceptované na preukázanie uvedenej biologickej rovnocennosti.

Teda ak nie je spoľahlivo preukázaná biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, alebo pokiaľ ide o lieky s osvedčeným lekárskeym použitím, ak nie je preukázané, ako sú údaje podporujúce liek uvedené v odbornej literatúre používané najmenej desať rokov relevantné pre liek so zavedeným používaním, požiadavky článku 10 alebo 10a smernice 2001/83/ES nemožno považovať za splnené. Účinnosť a bezpečnosť liekov nie je možné stanoviť, a preto pomer prínosov a rizík nemožno považovať za pozitívny.

Boli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo príslušné odôvodnenie upustenia od štúdií BCS na preukázanie biologickej rovnocennosti:

- týchto liekov:
 - Nortriptylín: Nortriptylín filmom obalené tablety Alissa Healthcare Research Limited a Pharmafile Limited;
 - Sitagliptín: 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;
 - Sitagliptín/metformín (len 50/1 000 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; a
- v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh pre lieky Gitas a Condias (sitagliptín).

Výbor CHMP sa domnieva, že biologická rovnocennosť týchto liekov bola preukázaná, a odporúča zachovanie uvedených povolení na uvedenie na trh, a dospel k záveru, že v súvislosti so žiadosťou o povolenie na uvedenie na trh bola preukázaná biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ s použitím alternatívnych údajov.

Ako kľúčový dôkaz na preukázanie biologickej rovnocennosti metformínu – Win Medica, sunitinibu – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd a Pharmevit s.r.o., fesoterodínu – Genus Pharmaceuticals Limited a kyseliny ursodeoxycholovej – Teva B.V, Teva UK Limited boli uvedené alternatívne štúdie biologickej rovnocennosti vykonané v inej CRO a nie štúdie vykonané v spoločnosti Synapse. Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosov a rizík metformínu – Win Medica, sunitinibu – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd a Pharmevit s.r.o., fesoterodínu – Genus Pharmaceuticals Limited a kyseliny ursodeoxycholovej – Teva B.V, Teva UK Limited nebol ovplyvnený výhradami súvisiacimi so štúdiami vykonanými spoločnosťou Synapse a odporučil zachovanie povolení na uvedenie na trh.

Nikto s ostatných držiteľov povolení na uvedenie na trh/žiadateľov nepredložil dôkazy preukazujúce biologickú rovnocennosť svojich liekov. Ak sa nepreukáže biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, alebo ak sa nepreukáže, ako sú údaje podporujúce liek voči lieku uvedenému v odbornej literatúre, ktoré preukazujú, že liečivo príslušného lieku sa používa najmenej desať rokov, relevantné pre liek s osvedčeným lekárskeym použitím, nemožno považovať požiadavky článku 10 alebo 10a smernice 2001/83/ES za splnené, nemožno stanoviť účinnosť a bezpečnosť príslušných liekov, a

preto nemožno považovať pomer prínosov a rizík za pozitívny. Výbor CHMP preto usudzuje, že všetky príslušné žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, ktoré nie sú uvedené v predchádzajúcom odseku tejto časti, v súčasnosti nespĺňajú kritériá na povolenie, a odporučil pozastavenie povolení na uvedenie na trh pre všetky príslušné lieky, ktoré nie sú uvedené v predchádzajúcom odseku tejto časti (dotknuté žiadosti o povolenie na uvedenie na trh a povolenia na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IB).

Ak ide o povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre liek, ktorý príslušné vnútroštátne orgány považujú za veľmi dôležitý, pozastavenie sa môže v príslušnom členskom štáte (členských štátoch) EÚ odložiť na obdobie, ktoré neprekročí 24 mesiacov od rozhodnutia Komisie. Ak by členský štát (členské štáty) EÚ počas tohto obdobia už nepovažoval liek za veľmi dôležitý, bude platiť pozastavenie príslušného povolenia na uvedenie na trh. Pre tieto lieky, ktoré členské štáty EÚ považujú za veľmi dôležité, predložia držitelia povolenia na uvedenie na trh štúdiu biologickej rovnocennosti vykonanú s referenčným liekom povoleným v EÚ do 12 mesiacov od rozhodnutia Komisie. Povolený liek uvedený v prílohe IB môže členský štát (môžu členské štáty) EÚ považovať za veľmi dôležitý na základe vyhodnotenia potenciálnej nenaplnenej zdravotnej potreby, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (príslušných členských štátoch) EÚ a prípadne tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí stanoviska výboru CHMP v decembri 2023 žiadatelia/držitelia povolenia na uvedenie na trh skupiny spoločností Sandoz B.V., 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., skupina spoločností Aurobindo Pharma Limited a Remedica Ltd., z ktorých niektoré zastupovali viacero žiadateľov/držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ako je podrobne uvedené ďalej a v hodnotiacej správe, požiadali o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CHMP k postúpeniu veci podľa článku 31 pre spoločnosť Synapse Labs Pvt. Ltd. podľa článku 32 ods. 4 smernice 2001/83/ES pre ich dotknuté lieky obsahujúce abakavir/lamivudín, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabín/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapín, sitagliptín/metformín, sorafenib a sunitinib. Žiadatelia a držitelia povolenia na uvedenie na trh predložili 15. januára, 12. a 13. februára 2024 podrobné odôvodnenie opätovného preskúmania odporúčania výboru CHMP.

Diskusia v rámci výboru CHMP o odôvodnení opätovného preskúmania

Výbor CHMP posúdil podrobné odôvodnenie, ktoré predložili žiadatelia a držitelia povolenia na uvedenie na trh v rámci tohto postupu opätovného preskúmania, a vedecké údaje podporujúce toto odôvodnenie.

Pokiaľ ide o dve tvrdenia založené na analýzach údajov zo štúdií, výbor CHMP potvrdil, že vzhľadom na povahu, závažnosť a rozsah zistení identifikovaných na základe kontroly, ktorú vykonala AEMPS v novembri 2020 a 2022 v súvislosti s údajmi získanými v spoločnosti Synapse, sa systém riadenia kvality považoval za ohrozený a bola vážne spochybnená platnosť a spoľahlivosť údajov štúdií biologickej rovnocennosti (klinická a bioanalytická časť) vykonaných v CRO. Vzhľadom na to, že systém riadenia kvality nedokázal zabrániť výskytu problémov a odhaliť ich, nemožno vylúčiť zlyhania v iných oblastiach skúšaní. Výbor CHMP preto nemôže bez akýchkoľvek pochybností vylúčiť, že platnosť a spoľahlivosť uvedených štúdií ovplyvnila významné porušenia zásad správnej klinickej praxe na pracovisku, a predložené argumenty nepreukazujú, že sa na uvedené štúdie možno spoľahnúť. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že pri stanovení biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ sa nemožno o tieto štúdie opierať.

Pokiaľ ide o alternatívnu štúdiu biologickej rovnocennosti vykonanú v inom zariadení pre olanzapín a údaje podporujúce nárok na upustenie od štúdií biologickej rovnocennosti pre sitagliptín/metformín, výbor CHMP uviedol, že tieto vedecké údaje neboli k dispozícii pri jeho pôvodnom posúdení a pred

vydaním jeho pôvodného stanoviska, a preto ich v súlade s článkom 62 ods. 1 piatym pododsekom nariadenia (ES) č. 726/2004 nemohol pri opätovnom preskúmaní zohľadniť. V prípade olanzapínu ďalej nesúhlasí s držiteľom povolenia na uvedenie na trh, že štúdia vykonaná v spoločnosti Synapse nebola kľúčová na preukázanie biologickej rovnocennosti súčasných orodispergovateľných tabliet olanzapínu s polymorfnou formou II liečiva, keďže sa nepreukázalo, že zmena polymorfnosti formy neovplyvnila dostupnosť lieku *in vivo*.

Keďže sa nepreukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ, účinnosť a bezpečnosť príslušných liekov nemôže byť stanovená a pomer prínosu a rizika sa preto nemôže považovať za pozitívny.

Výbor CHMP súhlasí s tým, že podobne ako v prípade sunitinibu – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd a Pharmevit s.r.o., pomer prínosov a rizík lieku Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o.) nebol ovplyvnený výhradami súvisiacimi so štúdiami vykonanými spoločnosťou Synapse. Zatiaľ čo štúdia v stave po jedle bola vykonaná v spoločnosti Synapse, štúdia v stave nalačno bola vykonaná v inej CRO a podľa usmernenia agentúry EMA k biologickej rovnocennosti špecifického pre liek je štúdia v stave nalačno dostatočná na podporu preukázania biologickej rovnocennosti. Táto skutočnosť sa v pôvodnom stanovisku z technických dôvodov nezohľadnila. Záverečné stanovisko je zodpovedajúcim spôsobom aktualizované.

Na základe celkových dostupných údajov vrátane informácií predložených počas pôvodného postupu hodnotenia a na základe podrobného odôvodnenia opätovného preskúmania, ktoré predložili identifikovaní držiteľia povolenia na uvedenie na trh/žiadatelia, výbor CHMP:

1. Dospel k záveru, že pomer prínosov a rizík lieku Nibufar je pozitívny, a odporúča zachovanie povolenia na uvedenie na trh.
2. Potvrdil svoje predchádzajúce závery, že v prípade ostatných liekov/žiadostí o povolenie na uvedenie na trh, ktoré boli predmetom opätovného preskúmania, nebola biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ preukázaná a ich pomer prínosov a rizík sa nepovažuje za priaznivý. Výbor CHMP preto potvrdil svoj záver, že nasledujúce žiadosti o povolenie na uvedenie na trh nespĺňajú kritériá na povolenie, pričom sa majú pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky:
 - Abakavir/lamivudín (držiteľia povolenia na uvedenie na trh: 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 (držiteľia povolenia na uvedenie na trh: 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 Farmaceutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited)
 - Darunavir (držiteľia povolenia na uvedenie na trh: 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 Farmaceutica, Lda., Sandoz Farmaceutica, 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.,)

- Deferasirox (držitelia povolenia na uvedenie na trh: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabín/tenofovir (držitelia povolenia na uvedenie na trh: 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 (držitelia povolenia na uvedenie na trh: 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. Žiadateľ: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (držitelia povolenia na uvedenie na trh: 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)
- Olanzapín (držitelia povolenia na uvedenie na trh: 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. Žiadateľ: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptín/metformín 50/850 mg (držitelia povolenia na uvedenie na trh: +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.)
- Sorafenib (držitelia povolenia na uvedenie na trh: 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. Žiadateľ: Sandoz A/S).

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

keďže:

- Výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh a so žiadosťami o povolenie na uvedenie na trh pre lieky, s ktorými sa klinická a/alebo bioanalytická časť štúdií biologickej rovnocennosti uskutočnila v spoločnosti Synapse, zmluvnej výskumnej organizácii (CRO) so sídlom v Kharadi, Pune, India, od obdobia založenia pracoviska pod názvom Synapse Labs Pvt. Ltd..
- Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a informácie, ktoré písomne poskytli žiadatelia a držitelia povolenia na uvedenie na trh, ako aj informácie poskytnuté spoločnosťou Synapse. Spoločnosť Synapse neposkytla žiadne nové informácie, ktoré by zmenili závery uvedené v oznámení o tomto postupe.

- Výbor CHMP tiež zvážil odôvodnenie opätovného preskúmania, ktoré písomne predložili žiadatelia/držiteľia povolenia na uvedenie na trh.
- Výbor CHMP dospel k záveru, že v prípade povolení na uvedenie na trh aj v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh uvedených v prílohe IA sú k dispozícii alternatívne údaje na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ.
- Výbor dospel k záveru, že údaje podporujúce povolenie na uvedenie na trh/žiadosť o povolenie na uvedenie na trh nie sú správne a že pomer prínosu a rizika sa považuje za nepriaznivý pre:
 - povolené lieky, pre ktoré neboli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo boli predložené, ale výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ, alebo – v prípade liekov s osvedčeným lekárskeym použitím – s liekom uvedeným v odbornej literatúre (príloha IB),
 - žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, pre ktoré neboli predložené alternatívne údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo boli predložené, ale výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB).

Výbor CHMP preto v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES dospel k záveru, že:

- a. Povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých bola stanovená biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IA), sa majú zachovať, keďže pomer prínosov a rizík pre tieto povolenia na uvedenie na trh sa považuje za priaznivý.
- b. Povolenia na uvedenie na trh pre lieky, v prípade ktorých neboli predložené údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie, alebo boli predložené, ale výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ/liekom uvedeným v odbornej literatúre (príloha IB), sa majú pozastaviť, keďže údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosov a rizík sa v prípade týchto povolení na uvedenie na trh považuje za nepriaznivý podľa článku 116 smernice 2001/83/ES.

Na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh predložia držiteľia povolenia na uvedenie na trh dôkazy o tom, že sa preukázala biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ na základe príslušných údajov v súlade s požiadavkami článku 10 smernice 2001/83/ES (napr. uskutočnenie štúdie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ), alebo ak sa to vzťahuje na lieky s osvedčeným lekárskeym použitím, preukázala sa biologická rovnocennosť s liekom uvedeným v odbornej literatúre.

Niektoré z týchto povolených liekov môžu jednotlivé členské štáty EÚ považovať za veľmi dôležité na základe vyhodnotenia potenciálnej nenaplnenej zdravotnej potreby, s ohľadom na dostupnosť vhodných alternatívnych liekov v príslušnom členskom štáte (príslušných členských štátoch) EÚ a prípadne tiež s ohľadom na povahu ochorenia, ktoré má byť liečené. Keď na základe týchto kritérií príslušné vnútroštátne orgány členských štátov EÚ usúdia, že liek je veľmi dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (príslušných povolení) na uvedenie na trh môže byť odložené na obdobie, počas ktorého sa liek považuje za veľmi dôležitý. Toto obdobie odkladu nesmie byť dlhšie ako 24 mesiacov od vydania rozhodnutia Komisie. Ak by členský štát (členské štáty) EÚ počas tohto obdobia už nepovažoval liek za veľmi dôležitý, pozastavenie príslušného povolenia (príslušných povolení) na uvedenie na trh bude platné. Pre tieto lieky, ktoré členský štát (členské štáty) EÚ považuje za veľmi dôležité, predložia držiteľia povolenia na uvedenie na trh štúdiu

biologickej rovnocennosti uskutočnenú s referenčným liekom povoleným v EÚ/liekom uvedeným v odbornej literatúre do 12 mesiacov od vydania rozhodnutia Komisie.

- c. Žiadosti o povolenie na uvedenie na trh, ku ktorým údaje o biologickej rovnocennosti alebo odôvodnenie neboli predložené, alebo boli predložené, ale výbor CHMP ich považoval za nedostatočné na stanovenie biologickej rovnocennosti s referenčným liekom povoleným v EÚ (príloha IB), nespĺňajú kritériá na povolenie, pretože údaje podporujúce povolenia na uvedenie na trh nie sú správne a pomer prínosov a rizík sa v prípade týchto povolení na uvedenie na trh nepovažuje podľa článku 26 smernice 2001/83/ES za priaznivý.
- d. Biologická rovnocennosť s referenčným liekom povoleným v EÚ bola stanovená v prípade žiadostí o povolenie na uvedenie na trh uvedených v prílohe IA.