

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Španska agencija za zdravila in medicinske pripomočke (AEMPS) je na daljavo izvedla inšpekcijski pregled objektov za bioekvivalenco (BE) Synapse Labs Pvt. Ltd. (v nadaljnjem besedilu: Synapse), tj. pogodbene raziskovalne organizacije s sedežem na Majestic Plaza, S. št. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi-Mundhwa, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indija) in Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014 (Indija).

Ugotovitve inšpekcijskega pregleda porajajo resne dvome o veljavnosti in zanesljivosti podatkov študij bioekvivalence (kliničnega in bioanalitičnega dela), opravljenih pri pogodbeni raziskovalni organizaciji. Z inšpekcijskim pregledom so proučevali študije v obdobju 2009–2019 in sistem vodenja kakovosti pogodbene raziskovalne organizacije Synapse v obdobju 2009–2022. Opredeljenih je bilo pet (5) kritičnih ugotovitev in ena (1) glavna ugotovitev:

- Pogodbena raziskovalna organizacija ni dokazala ustreznosti računalniških sistemov/bioanalize in upravljanja podatkov za zagotovitev bioanalitične in klinične celovitosti podatkov. Na splošno pogodbena raziskovalna organizacija do leta 2023 ni imela zanesljivih ukrepov in postopkov vodenja kakovosti ter nadzora nad celovitostjo ustvarjenih podatkov (štiri kritične ugotovitve).
- Pomembne farmakokinetične anomalije so opazili v več kot 20 študijah, izvedenih med letoma 2013 in 2018 (tj. več parov preiskovancev s prekrivajočimi se profili koncentracije v plazmi v odvisnosti od časa). To dejstvo bi v odsotnosti druge sprejemljive utemeljitve štelo za skladno s podvajanjem profila (ena kritična ugotovitev).
- Izvorna dokumentacija za klinične in bioanalitične raziskave ni bila jasno in nedvoumno dokazana (ena glavna ugotovitev).
- Pogodbena raziskovalna organizacija je potrdila večino ugotovljenih ugotovitev. O večjih nesoglasjih ali dejanskih napakah niso poročali. Pogodbena raziskovalna organizacija ni uspela izključiti morebitne namerne napačne predstavitve podatkov, ki bi prav tako lahko ogrozila kakovost vodenja podatkov pogodbene raziskovalne organizacije in njenih preiskav, ki jih je na podlagi inšpekcijskega pregleda izvedla pogodbena raziskovalna organizacija.

Zaradi transversalne in sistematične narave ugotovitev skozi več let, v katerih je bil prav tako ogrožen sistem vodenja kakovosti, se šteje, da imajo te ugotovitve neposreden vpliv na skladnost z dobro klinično prakso in zanesljivost podatkov, kar povzroča resne dvome o sprejemljivosti analitičnih in kliničnih podatkov, ki jih je pridobila družba Synapse.

Španija je 27. junija 2023 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (v nadaljnjem besedilu: odbor CHMP) zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki so jih države članice odobrile na podlagi preskušanj, izvedenih v družbi Synapse, ter za tekoče postopke, in izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Resnost in obseg ugotovitev, ugotovljenih po inšpekcijskem pregledu, ki ga je novembra 2020 in leta 2022 opravil odbor AEMPS v zvezi s podatki, pridobljenimi v podjetju Synapse, sta pokazala, da je bil sistem vodenja kakovosti ogrožen ter da vzbuja resne dvome o veljavnosti in zanesljivosti podatkov študij bioekvivalence (kliničnega in bioanalitičnega dela), izvedenih v pogodbeni raziskovalni organizaciji.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom in predlagatelji izdelkov, ki jih zadeva ta postopek, so bili zato pozvani, da v dokaz pozitivnega razmerja med koristjo in tveganjem zadevnih zdravil posredujejo svoja stališča o vplivu resnih pomislekov v zvezi z ustreznostjo sistema vodenja kakovosti in splošno

zanesljivostjo podatkov, pridobljenih v podjetju Synapse, na njihova dovoljenja za promet z zdravilom ali vloge ter zagotovijo dokaze o bioekvivalenci (npr. preskušanja biološke enakovrednosti) z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, na podlagi alternativnih podatkov.

V vlogah za generična zdravila, tj. v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES, mora biti dokazana bioekvivalenca. Namen ugotavljanja bioekvivalence je dokazati enakovrednost v biofarmacevtski kakovosti med generičnim in referenčnim zdravilom, da se omogoči povezava predkliničnih testiranj in kliničnih preskušanj, povezanih z referenčnim zdravilom. Sprejemljiva so samo referenčna zdravila, odobrena v skladu s členom 6 navedene direktive in v skladu z določbami člena 8 iste direktive.

Če bioekvivalenca ni ugotovljena, varnosti in učinkovitosti referenčnega zdravila, odobrenega v EU, ni mogoče ekstrapolirati na generično zdravilo, saj biološka uporabnost zdravilne učinkovine pri obeh zdravilih morda ni v sprejemljivih, vnaprej opredeljenih mejah. Te mejne vrednosti so določene tako, da se zagotovi primerljiva učinkovitost *in vivo*, tj. podobnost z vidika varnosti in učinkovitosti. Če je biološka uporabnost generičnega zdravila večja od vnaprej določene zgornje meje, tj. biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki zdravilni učinkovini izpostavljeni v večji meri od načrtovane, kar bi lahko povzročilo večjo pojavnost ali resnost neželenih učinkov. Če je biološka uporabnost generičnega zdravila manjša od predhodno določene spodnje meje, tj. biološke uporabnosti referenčnega zdravila, bi to pomenilo, da so bolniki učinkovini izpostavljeni v manjši meri od načrtovane, kar bi lahko povzročilo manjšo učinkovitost, zapozneno terapevtsko učinkovitost ali celo njeno odsotnost.

Pri vlogah za hibridna zdravila, tj. v skladu s členom 10(3) Direktive 2001/83/ES, in za zdravila z dobro uveljavljeno uporabo, tj. v skladu s členom 10a Direktive 2001/83/ES, se potreba po študijah bioekvivalence določi za vsak primer posebej. Kadar pa je veljalo, da je bistvenega pomena dokazati enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ali zdravilom iz predložene znanstvene literature, da bi lahko povezali predklinične teste in klinična preskušanja, povezana z referenčnim zdravilom ali predloženo znanstveno literaturo, veljajo enaka načela. Ker ni zanesljivih podatkov, ki bi dokazovali bioekvivalenco z referenčnim zdravilom EU ali, pri izdelkih z dobro uveljavljeno uporabo, z zdravilom, navedenim v znanstveni literaturi, razmerja med koristjo in tveganjem za zdravila, ki so bodisi odobrena ali za katera je bilo zaproseno dovoljenje za promet, samo na podlagi podatkov, pridobljenih v podjetju Synapse za dokazovanje bioekvivalence, ni mogoče šteti za pozitivnega, saj ni mogoče izključiti možnosti težav z varnostjo/prenašanjem ali učinkovitostjo.

Odbor CHMP ne more nedvomno izključiti možnosti, da so kritične kršitve dobre klinične prakse na mestu samem vplivale na veljavnost in zanesljivost navedenih študij, in meni, da se na študije ni mogoče zanesti pri ugotavljanju bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. Čeprav je ugotovljeno, da so revizije ali inšpekcijski pregledi, opravljeni v preteklosti pri podjetju Synapse, morda imeli pozitivne rezultate, odsotnost ugotovitev ne zagotavlja, da podatki niso bili prizadeti, saj kršitve dobre klinične prakse morda niso bile odkrite, tudi če so bile prisotne. Ugotovitve v zvezi s podatki, ki jih je pridobilo podjetje Synapse, so pokazatelj širših težav v zvezi z ustreznostjo sistema upravljanja kakovosti in splošno zanesljivostjo vseh podatkov, pridobljenih v podjetju Synapse, za odpravo pomislekov pa ni mogoče uporabiti pregleda ali revizije nezanesljivih podatkov. Navedeni argumenti torej ne dokazujejo, da se je na zadevne študije mogoče zanesti.

Poleg tega odbor CHMP meni, da dejstvo, da farmakovigilančni signali niso bili ugotovljeni, ni zadostno jamstvo, saj ni ugotovljeno, da so farmakovigilančne dejavnosti zasnovane na način, ki omogoča zaznavanje tovrstnih signalov. Še pomembneje je, da dejavnosti farmakovigilance ne morejo nadomestiti dokazovanja bioekvivalence.

Predloženi so bili rezultati študij bioekvivalence z referenčnimi zdravili, ki niso odobrena v EU. Zdravila, ki niso iz EU, ne ustrezajo opredelitvi „referenčnega zdravila“ iz člena 10(2)(a) Direktive 2001/83/ES.

Zato rezultatov študij bioekvivalence z referenčnimi zdravili, ki niso odobrena v EU, zato ni mogoče sprejeti za dokazovanje zadevne bioekvivalence.

Če ni zanesljivo dokazane bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU ali, v primeru izdelkov z dobro uveljavljeno uporabo, v odsotnosti dokazov, kako so bili uporabljeni podatki, ki podpirajo zdravilo, navedeno v znanstveni literaturi, vsaj deset let pomembna za dobro uveljavljen izdelek, se zahteve iz člena 10 ali 10a Direktive 2001/83/ES ne morejo šteti za izpolnjene.

Učinkovitosti in varnosti zdravil ni mogoče dokazati, zato razmerja med tveganji in koristmi ni mogoče šteti za pozitivno.

Za dokazovanje bioekvivalence zdravila so bili predloženi dopolnilni podatki o bioekvivalenci ali ustrezna utemeljitev za biofarmacevtski klasifikacijski sistem (BCS) izvedbe bioekvivalenčne študije:

- zdravila:
 - nortriptilin: Nortriptyline – filmsko obložene tablete podjetij Alissa Healthcare Research Limited in Pharmafile Limited;
 - sitagliptin: 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;
 - sitagliptin/metformin (samo 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; in
- vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdraviloma Gitas in Condias (sitagliptin).

Odbor CHMP meni, da je bila bioekvivalenca teh zdravil dokazana, in priporoča ohranitev zgoraj navedenih dovoljenj za promet ter zaključuje, da je bila za vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravili dokazana bioekvivalenca v primerjavi z referenčnim zdravilom EU, z nadomestnimi podatki.

Alternativne bioekvivalenčne študije, izvedene pri drugi pogodbeni raziskovalni organizaciji, in ne študije, izvedene pri podjetju Synapse, so bile navedene kot ključni dokazi za dokazovanje bioekvivalence metformina – Win Medica, sunitiniba – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd in Pharmevit s.r.o., fesoterodina – Genus Pharmaceuticals Limited in ursodeoksiholne kisline – Teva B.V, Teva UK Limited. Odbor CHMP je zaključil, da pomisleki v zvezi s študijami, ki jih je izvedlo podjetje Synapse, ne vplivajo na razmerje med koristjo in tveganjem za metformin – Win Medica, sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd in Pharmevit s.r.o., fesoterodina – Genus Pharmaceuticals Limited in ursodeoksiholne kisline – Teva B.V, Teva UK Limited in priporočil ohranitev dovoljenj za promet.

Vsi drugi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji niso predložili dokazov, ki bi dokazovali bioekvivalenco njihovih zdravil. Zaradi neobstoja dokazov o bioekvivalenci z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ali dokazov, kako podatki, ki podpirajo zdravilo v primerjavi z zdravilom, navedenim v znanstveni literaturi, ki dokazujejo, da se je učinkovina zadevnega zdravila uporabljala vsaj deset let, pomembni za dobro uveljavljeno medicinsko uporabo, se zahteve iz člena 10 ali 10a Direktive 2001/83/ES ne morejo šteti za izpolnjene, varnosti in učinkovitosti zadevnih zdravil pa ni mogoče dokazati, zato se razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ne more šteti za pozitivno.

Odbor je zato menil, da vse zadevne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki niso navedene v zgornjem odstavku tega poglavja, trenutno ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, in priporočil začasni umik dovoljenj za vsa zadevna zdravila, ki niso navedena v zgornjem odstavku tega poglavja (zadevne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in dovoljenja za promet z zdravilom so navedeni v Prilogi IB).

Za dovoljenja za promet z zdravilom, za katerega ustrezni nacionalni pristojni organi menijo, da je kritičnega pomena, se lahko začasni umik v eni ali več zadevnih državah članicah odloži za obdobje največ 24 mesecev od sprejetja sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravilo kritičnega pomena, je treba uveljaviti začasen umik zadevnega dovoljenja za promet z zdravilom. Za ta zdravila, ki jih države članice štejejo za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od sprejetja sklepa Komisije predložijo študijo bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU. Odobreno zdravilo, navedeno v Prilogi IB, se lahko šteje za zdravilo kritičnega pomena v eni ali več državah članicah EU na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb ter ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih nadomestnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah in, če je primerno, narave zdravljenih bolezni.

Postopek ponovne preučitve

Po sprejetju mnenja odbora CHMP decembra 2023 so predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet z zdravilom: skupina podjetij Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical in Pharmaceutical Products S.A., DOC Generaici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., skupina podjetij Aurobindo Pharma Limited in Remedica Ltd., od katerih nekatera zastopajo številne predlagatelje/imetnike dovoljenj za promet z zdravilom, kot je podrobno opisano v nadaljevanju in v poročilu o oceni zahtevali ponovno preučitev mnenja odbora CHMP o napotitvi v skladu s členom 31 za podjetje Synapse Labs Pvt. Ltd. v skladu s členom 32(4) Direktive 2001/83/ES za njihova zadevna zdravila, ki vsebujejo abakavir/lamivudin, atazanavir, darunavir, deferasiroks, efavirenz/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat, erlotinib, lapatinib, olanzapin, sitagliptin/metformin, sorafenib in sunitinib. Predlagatelji in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so 15. januarja, 12. in 13. februarja 2024 predložili podrobne razloge za ponovno proučitev priporočila odbora CHMP.

Razprava odbora CHMP v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Odbor CHMP je proučil podrobne razloge, ki so jih v okviru tega postopka ponovne proučitve predložili predlagatelji in imetniki dovoljenj za promet, ter znanstvene podatke, na katerih temeljijo ti razlogi.

Kar zadeva dve trditvi na podlagi analiz podatkov iz študij, je odbor CHMP ponovno poudaril, da se glede na naravo, resnost in obseg ugotovitev iz inšpekcijskega pregleda, ki ga je agencija AEMPS izvedla novembra 2020 in 2022 v zvezi s podatki, pridobljenimi v podjetju Synapse, šteje, da je bil sistem vodenja kakovosti ogrožen ter da vzbuja resne dvome o veljavnosti in zanesljivosti podatkov študij bioekvivalence (kliničnega in bioanalitičnega dela), izvedenih v pogodbeni raziskovalni organizaciji. Glede na to, da sistem vodenja kakovosti ni uspel preprečiti in odkriti pomanjkljivosti, ni mogoče izključiti napak na drugih področjih preskušanj. Zato odbor CHMP ne more nedvoumno izključiti, da kritične kršitve dobre klinične prakse na mestu niso vplivale na veljavnost in zanesljivost navedenih študij, predstavljeni argumenti pa ne dokazujejo, da se je na navedene študije mogoče sklicevati. Zato odbor CHMP meni, da se na študije pri ugotavljanju bioekvivalence v primerjavi z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni mogoče zanesti.

V zvezi z alternativno bioekvivalenčno študijo, ki je bila izvedena v drugi ustanovi za olanzapin, in podatki, ki podpirajo zahtevek za izvzetje iz obveznosti izvedbe študije bioekvivalence za sitagliptin/metformin, je odbor CHMP ugotovil, da ti znanstveni podatki niso bili na voljo za njegovo prvo oceno in pred njegovim prvim mnenjem ter jih kot take v skladu s petim pododstavkom

člena 62(1) Uredbe (ES) št. 726/2004 pri ponovnem pregledu ni mogel upoštevati. Poleg tega se za olanzapin ne strinjam z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da študija, izvedena pri podjetju Synapse, ni bila ključna za dokazovanje bioekvivalence sedanjih orodisperzibilnih tablet olanzapina s polimorfno obliko-II učinkovine, saj ni bilo dokazano, da sprememba v polimorfni obliki ni vplivala na razpoložljivost zdravila *in vivo*.

Ker ni dokazane bioekvivalence z referenčnimi zdravili, odobrenimi v EU, učinkovitosti in varnosti zadevnih zdravil ni mogoče ugotoviti, zato razmerja med koristmi in tveganji ni mogoče šteti za pozitivno.

Odbor CHMP se strinja, da podobno kot pri Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd in Pharmevid s.r.o., pomisleki v zvezi s študijami, ki jih je izvedlo podjetje Synapse, niso vplivali na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o.). Čeprav je študijo izvedlo podjetje Synapse pri pogojih na poln želodec, je bila izvedena tudi študija na tešče v drugi pogodbeni raziskovalni organizaciji; v skladu s smernicami agencije EMA za specifično bioekvivalenco zdravil je študija stanja na tešče zadostna za podporo dokazovanju bioekvivalence. To ni bilo upoštevano v prvotnem mnenju zaradi tehnične težave. Končno mnenje se posodobi v skladu s tem.

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov, vključno z informacijami, predloženimi v postopku začetnega ocenjevanja, in podrobnimi razlogi za ponovno proučitev, ki so jih navedli identificirani imetniki dovoljenj za promet z zdravilom/predlagatelji, je odbor CHMP:

1. zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Nibufar pozitivno, in priporoča ohranitev dovoljenja za promet z zdravilom.
2. potrdil svoje prejšnje zaključke, da bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ni bila dokazana za druga zdravila/vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki so predmet ponovnega pregleda, pri katerih razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno. Odbor CHMP je zato potrdil svoj sklep, da naslednje vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja, medtem ko je treba dovoljenja za promet z zdravilom za naslednja zdravila začasno umakniti:
 - abakavir/lamivudin (imetniki dovoljenj za promet z zdravilom: 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 (imetniki dovoljenja za promet z zdravilom: Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz, Sandoz S.R.L., Sandoz B.V., Arrow Génériques, Biogaran, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Rowex Ltd., Sandoz SpA, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Generis Farmacêutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited)
 - darunavir (imetniki dovoljenja za promet z zdravilom: 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.,)

- deferasiroks (imetniški dovoljenji za promet z zdravilom: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- efavirenz/emtricitabin/tenofovir (imetniški dovoljenja za promet z zdravilom: 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 (imetniški dovoljenja za promet z zdravilom: 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. Predlagatelj: Sandoz Hungaria KFT)
- lapatinib (imetniški dovoljenja za promet z zdravilom: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- olanzapin (imetniški dovoljenja za promet z zdravilom: 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. Predlagatelj: PharmConsul s.r.o.)
- sitagliptin/metformin 50/850 mg (imetniški dovoljenja za promet z zdravilom: +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 (imetniški dovoljenji za promet z zdravilom: 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. Predlagatelj: Sandoz A/S).

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za dovoljenja za promet z zdravilom in vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, za katera so bili klinični in/ali bioanalitični deli študij bioekvivalence izvedeni v podjetju Synapse, pogodbeni raziskovalni organizaciji s sedežem v kraju Kharadi, Pune, Indija, od vzpostavitve obrata pod imenom Synapse Labs Pvt. Ltd.
- odbor CHMP je pregledal razpoložljive podatke in informacije, ki so jih pisno predložili predlagatelji in imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ter informacije, ki jih je predložilo podjetje Synapse. Podjetje Synapse ni predložilo nobenih novih informacij, ki bi spremenile zaključke, navedene v obvestilu o tem postopku.

- odbor CHMP je proučil tudi razloge za ponovno proučitev, ki so jih pisno predložili predlagatelji/imetniki dovoljenj za promet z zdravilom.
- odbor je zaključil, da so bili za dovoljenja za promet z zdravilom in vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom iz Priloge IA predloženi alternativni podatki za dokaz bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU.
- odbor CHMP je sklenil, da podatki v podporo dovoljenja za promet z zdravilom/vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom niso ustrezni ter da razmerje med tveganji in koristmi ni ugodno za:
 - odobrena zdravila, za katera niso bili predloženi dopolnilni podatki o bioekvivalenci ali utemeljitev, ali pa so bili predloženi, vendar jih je odbor štel za nezadostne za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, ali, za dobro uveljavljena zdravila, z zdravilom, navedenim v znanstveni literaturi, ali za katera niso bili predloženi alternativni podatki o bioekvivalenci ali utemeljitev (Priloga IB);
 - vloge za pridobitev dovoljenja za promet, za katere podatki o alternativni bioekvivalenci ali utemeljitev niso bili predloženi ali pa so bili predloženi, vendar po mnenju odbora CHMP ne zadostujejo za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IB).

Odbor CHMP je zato v skladu s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES sklenil:

- a. dovoljenja za promet z zdravili, za katera je bila ugotovljena bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga IA), naj se ohranijo, saj je razmerje med tveganji in koristmi za ta dovoljenja za promet z zdravilom ugodno.
- b. dovoljenja za promet z zdravili, za katera podatki o bioekvivalenci ali utemeljitev niso bili predloženi ali pa so bili, vendar po mnenju odbora nezadostni za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom/zdravilom, odobrenim v EU, iz znanstvene literature (Priloga IB), naj se začasno umaknejo, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni, razmerje med tveganji in koristmi teh dovoljenj za promet v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES pa ni ugodno.

Za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom morajo imetniki dovoljenj predložiti dokaze, da je bila bioekvivalenca z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, dokazana na podlagi ustreznih podatkov v skladu z zahtevami iz člena 10 Direktive 2001/83/ES (npr. s študijo bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU), ali, kadar je to ustrezno, za dobro uveljavljena zdravila, da je bila dokazana bioekvivalenca z zdravilom, navedenim v znanstveni literaturi.

Nekatera od teh zdravil se lahko na podlagi ocene morebitnih neizpolnjenih zdravstvenih potreb in ob upoštevanju razpoložljivosti ustreznih nadomestnih zdravil v eni ali več zadevnih državah članicah ter, če je primerno, narave zdravljenih bolezni, štejejo za zdravila kritičnega pomena v posamezni državi članici. Če na podlagi teh meril ustrezni pristojni nacionalni organi držav članic menijo, da je zdravilo kritičnega pomena, se lahko začasni umik zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom odloži za obdobje, v katerem se zdravilo šteje za zdravilo kritičnega pomena. Ta odlog je mogoč za največ 24 mesecev od sprejetja sklepa Komisije. Če v tem obdobju ena ali več držav članic zdravila ne šteje več za zdravila kritičnega pomena, je treba uveljaviti začasen umik enega ali več zadevnih dovoljenj za promet z zdravilom. Za ta zdravila, ki jih ena ali več držav članic EU šteje za zdravila kritičnega pomena, imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v 12 mesecih od

sprejetja sklepa Komisije predložijo študijo bioekvivalence z referenčnim zdravilom/zdravilom, odobrenim v EU in navedenim v znanstveni literaturi.

- c. Vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, za katere podatki o bioekvivalenci ali utemeljitev niso bili predloženi ali pa so bili, vendar so po mnenju odbora nezadostni za ugotovitev bioekvivalence z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU (Priloga I), ne izpolnjujejo meril za pridobitev dovoljenja, saj podatki v podporo dovoljenjem za promet niso ustrezni, razmerje med tveganji in koristmi teh dovoljenj pa v skladu s členom 26 Direktive 2001/83/ES ni ugodno.
- d. Biološka enakovrednost z referenčnim zdravilom, odobrenim v EU, je bila ugotovljena za vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, navedene v Prilogi IA.