

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Španělská agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické prostředky (AEMPS) provedla na dálku inspekci dodržování zásad správné klinické praxe v zařízeních pro bioekvivalenci ve společnosti Synapse Labs Pvt. Ltd. (dále jen Synapse), smluvní výzkumné organizaci, která sídlí na adrese Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Puné – 411014 v indickém státě Maháráštra a Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Puné – 411014 (Indie).

Zjištění inspekce vyvolávají závažné pochybnosti o platnosti a spolehlivosti údajů ze studií bioekvivalence (klinická a bioanalytická část) provedených v této smluvní výzkumné organizaci. Inspekce zkoumala studie za období 2009–2019 a systém řízení kvality společnosti Synapse za období 2009–2022. Bylo stanoveno pět (5) kritických zjištění a jedno (1) závažné zjištění:

- Smluvní výzkumná organizace neprokázala vhodnost počítačových systémů / řízení bioanalýzy a dat k zajištění integrity bioanalytických a klinických údajů. Celkově až do roku 2023 organizace postrádala spolehlivá opatření systému řízení kvality, postupy a kontrolu nad integritou získávaných údajů (4 kritická zjištění).
- Významné farmakokinetické abnormality byly pozorovány ve více než 20 studiích provedených v letech 2013 až 2018 (tj. více párů subjektů s překrývajícími se profily plazmové koncentrace v čase). Tato skutečnost by byla při absenci jiného přijatelného odůvodnění považována za související s duplikací profilu (1 kritické zjištění).
- Zdrojová dokumentace pro klinický a bioanalytický výzkum nebyla jasně a jednoznačně stanovena (1 závažné zjištění).
- Smluvní výzkumná organizace uznala většinu zjištěných nedostatků. Nebyly zaznamenány žádné závažné neshody ani věcné chyby. Smluvní výzkumná organizace nevyloučila možné úmyslné zkreslení údajů, což se rovněž považuje za možné ohrožení systému řízení kvality organizace a šetření prováděných organizací v důsledku inspekce.

Vzhledem k průřezové a systematické povaze zjištění pozorovaných v průběhu několika let, kdy byl rovněž narušen systém řízení kvality, se má za to, že tato zjištění mají přímý dopad na dodržování zásad správné klinické praxe a spolehlivost údajů, což by vážně zpochybnilo přijatelnost analytických i klinických údajů získávaných společnostmi Synapse.

Dne 27. června Španělsko zahájilo postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor CHMP, aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které byly registrovány členskými státy na základě studií provedených v zařízeních společnosti Synapse, jakož i u probíhajících řízení, a aby vydal doporučení, zda by měla být dotčená rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Závažnost a rozsah zjištění učiněných v návaznosti na inspekci provedenou agenturou AEMPS v listopadu 2020 a 2022 v souvislosti s údaji získanými ve společnosti Synapse naznačily, že systém řízení kvality byl narušen, a vyvolávají vážné pochybnosti o platnosti a spolehlivosti údajů ze studií bioekvivalence (klinická a bioanalytická část) prováděných ve smluvní výzkumné organizaci.

Za účelem prokázání příznivého poměru přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků byli držitelé rozhodnutí o registraci a žadatelé o registraci přípravků, kterých se tento postup týká, vyzváni, aby se vyjádřili k dopadu závažných obav vznesených v souvislosti s vhodností systému řízení kvality a celkovou spolehlivostí údajů získaných ve společnosti Synapse na jejich rozhodnutí o registraci nebo žádost o registraci a poskytli důkazy o bioekvivalenci (např. studie bioekvivalence) s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, které využívají alternativní údaje.

Žádosti o registraci generických léčivých přípravků, tj. podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, musí prokázat bioekvivalenci. Účelem stanovení bioekvivalence je prokázat rovnocennost biofarmaceutických vlastností generika a referenčního léčivého přípravku, aby bylo možné se odvolat na předklinické zkoušky a klinická hodnocení pro referenční léčivý přípravek. Přijímají se pouze referenční léčivé přípravky registrované podle článku 6 uvedené směrnice a v souladu s ustanoveními článku 8 téže směrnice.

Pokud není stanovena bioekvivalence, nelze na generikum extrapolovat bezpečnost a účinnost referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU, protože biologická dostupnost léčivé látky u těchto dvou léčivých přípravků nemusí být v přijatelných, předem stanovených mezích. Tyto limity jsou stanoveny tak, aby byla zajištěna srovnatelná efektivita *in vivo*, tj. podobnost z hlediska bezpečnosti a účinnosti. Pokud je biologická dostupnost generika vyšší než předem stanovená horní hranice, biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku může vést k vyšší expozici pacientů léčivé látky, než je zamýšleno, což potenciálně zvyšuje incidenci nebo závažnost nežádoucích účinků. Pokud je biologická dostupnost generika nižší než předem stanovená dolní hranice, biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku může vést k nižší expozici léčivé látky, než je zamýšleno, což potenciálně snižuje účinnost a oddaluje léčebný účinek, nebo dokonce zabraňuje jeho dosažení.

U žádostí týkajících se hybridních léčivých přípravků, tj. podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, a přípravků s dobře zavedeným léčebným použitím podle článku 10a směrnice 2001/83/ES se potřeba provést studie bioekvivalence určuje případ od případu. Nicméně v případech, kdy se považovalo za zásadní prokázat rovnocennost s referenčním léčivým přípravkem registrovaným EU nebo s léčivým přípravkem uvedeným v předložené vědecké literatuře, aby bylo možné se odvolat na předklinické zkoušky a klinická hodnocení pro referenční léčivý přípravek nebo na předloženou vědeckou literaturu, platí stejné zásady. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici spolehlivé údaje prokazující bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo – v případě přípravků s dobře zavedeným léčebným použitím – s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře, nelze poměr přínosů a rizik přípravků, které byly buď registrovány, nebo u kterých byla podána žádost o registraci pouze na základě údajů získaných ve společnosti Synapse za účelem prokázání bioekvivalence, považovat za příznivý, vzhledem k tomu, že nelze vyloučit obavy ohledně bezpečnosti/snášenlivosti nebo účinnosti dotčených přípravků.

Výbor CHMP nemůže bez důvodné pochybnosti vyloučit, že platnost a spolehlivost uvedených studií ovlivnila zásadní porušení správné klinické praxe na pracovišti, a zastává názor, že na tyto studie nelze spoléhat, pokud jde o stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Ačkoli se uznává, že audity nebo inspekce provedené v minulosti ve společnosti Synapse mohly mít pozitivní výsledky, absence zjištění nezaručuje, že údaje nebyly ovlivněny, protože porušení zásad správné klinické praxe nemuselo být zjištěno, i když bylo přítomno. Má se za to, že zjištění učiněná v souvislosti s údaji získanými ve společnosti Synapse odrážejí širší problémy týkající se vhodnosti systému řízení kvality a celkové spolehlivosti veškerých údajů získaných ve společnosti Synapse a k řešení těchto obav nelze použít žádný přezkum nebo audit nespolehlivých údajů. Proto se má za to, že tyto argumenty neprokazují, že je možné se na uvedené studie spoléhat.

Výbor CHMP je navíc toho názoru, že skutečnost, že nebyly zaznamenány žádné farmakovigilanční signály, nepředstavuje dostatečné ujištění, protože nebylo stanoveno, že činnosti v rámci farmakovigilance mohou být určeny k odhalení takových signálů. Důležitější je, že činnosti v rámci farmakovigilance nemohou nahradit prokázání bioekvivalence.

Byly předloženy výsledky studií bioekvivalence s referenčními léčivými přípravky registrovanými jinde než v EU. Léčivé přípravky ze zemí mimo EU nespĺňují definici „referenčního léčivého přípravku“ stanovenou v čl. 10 odst. 2 písm. a) směrnice 2001/83/ES. Výsledky studií bioekvivalence

s referenčními léčivými přípravky registrovanými jinde než v EU proto nemohou být samy o sobě přijaty jako důkaz uvedené bioekvivalence.

Závěrem lze konstatovat, že pokud není spolehlivě prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, nebo – v případě přípravků s dobře zavedeným léčebným použitím – pokud není prokázáno, jak jsou údaje podporující léčivý přípravek uvedený ve vědecké literatuře používány po dobu nejméně deseti let relevantní pro zavedený přípravek, nelze požadavky článku 10 nebo 10a směrnice 2001/83/ES považovat za splněné. Účinnost a bezpečnost léčivých přípravků nelze stanovit, a proto nelze poměr přínosů a rizik považovat za příznivý.

Byly předloženy alternativní údaje o bioekvivalenci nebo příslušné odůvodnění pro tzv. biowaiver založený na systému BCS, aby se prokázala bioekvivalence:

- těchto léčivých přípravků:
 - Nortriptylin: Nortriptylin potahované tablety Alissa Healthcare Research Limited a 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 (pouze 50/1 000 mg): Sipactimet, Sitagliptin/Metformin PharOS, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metformin +pharma, Sitagliptin/metforminklorid Genericon, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid +pharma, Sitaglamet, Sitagliptin/Metformin BGR, Sitagliptin/Metformin Sandoz GmbH, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Sandoz, Sitagliptin/Metformin Hexal, Sitagliptin/Metformin GNR, Sitagliptin/Metformin 1 A PHARMA, Sitagliptin/Metformin Evolugen, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid DOC Generici, Condias Combi a
- u žádosti o registraci léčivých přípravků Gitas a Condias (sitagliptin).

Výbor CHMP se domnívá, že bioekvivalence těchto přípravků byla prokázána, doporučuje zachování výše uvedených registrací a dospěl k závěru, že pokud jde o žádost o registraci, bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla prokázána s využitím alternativních údajů.

Za klíčový důkaz prokazující bioekvivalenci metforminu – Win Medica, sunitinibu – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd a Pharmevit s.r.o., fesoterodinu – Genus Pharmaceuticals Limited a kyseliny ursodeoxycholové – Teva B.V, Teva UK Limited byly uvedeny alternativní studie bioekvivalence provedené v jiné smluvní výzkumné organizaci, nikoli studie provedené ve společnosti Synapse. Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků metforminu – Win Medica, sunitinibu – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd a Pharmevit s.r.o., fesoterodinu – Genus Pharmaceuticals Limited a kyseliny ursodeoxycholové – Teva B.V, Teva UK Limited není ovlivněn obavami souvisejícími se studii provedenými společností Synapse, a doporučil zachování registrací.

Nikdo z ostatních držitelů rozhodnutí o registraci / žadatelů o registraci nepředložil důkazy prokazující bioekvivalenci svých léčivých přípravků. Pokud není prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným EU nebo pokud není prokázáno, jak jsou údaje podporující léčivý přípravek ve vztahu k léčivému přípravku uvedenému ve vědecké literatuře, které prokazují, že léčivá látka dotčeného léčivého přípravku byla používána po dobu nejméně deseti let, relevantní pro přípravek s dobře zavedeným léčebným použitím, nelze požadavky článku 10 nebo 10a směrnice 2001/83/ES považovat za splněné a nelze stanovit účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků, a proto

nelze poměr přínosů a rizik považovat za příznivý. Výbor CHMP se proto domnívá, že všechny dotčené žádosti o registraci, které nejsou uvedeny ve výše uvedeném odstavci tohoto oddílu, v současné době nesplňují kritéria pro registraci, a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny dotčené léčivé přípravky, které nejsou uvedeny ve výše uvedeném odstavci tohoto oddílu (dotčené žádosti o registraci a rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IB).

Pozastavení registrace léčivých přípravků považovaných příslušnými vnitrostátními orgány za velmi důležité může být v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU odloženo nejdéle o 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace. V případě léčivých přípravků, které členské státy EU považují za velmi důležité, musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Registrovaný léčivý přípravek uvedený v příloze IB může být členským státem / členskými státy EU považován za velmi důležitý, pokud bylo na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

Postup přezkoumání

Po přijetí stanoviska CHMP v prosinci 2023 žadatelé o registraci / držitelé rozhodnutí o registraci, skupina společností Sandoz B.V., skupina společností 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 společností Aurobindo Pharma Limited a společnosti Remedica Ltd., z nichž některé zastupují řadu žadatelů / držitelů rozhodnutí o registraci, jak je podrobně uvedeno níže a v hodnotící zprávě, požádaly o přezkoumání stanoviska výboru CHMP na základě postupu podle článku 31 týkajícího se společnosti Synapse Labs Pvt. Ltd. a podle čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES týkajícího se jejich dotčených léčivých přípravků obsahujících abakavir/lamivudin, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabin/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapin, sitagliptin/metformin, sorafenib a sunitinib. Žadatelé o registraci a držitelé rozhodnutí o registraci předložili dne 15. ledna a 12. a 13. února 2024 podrobné důvody pro přezkoumání doporučení výboru CHMP.

Diskuse výboru CHMP týkající se důvodů pro přezkoumání

Výbor CHMP zvážil podrobné důvody předložené žadateli o registraci a držiteli rozhodnutí o registraci v rámci tohoto postupu přezkoumání a vědecké údaje, na nichž se tyto důvody zakládají.

Pokud jde o dvě tvrzení založená na analýzách údajů ze studií, výbor CHMP zopakoval, že s ohledem na povahu, závažnost a rozsah zjištění učiněných v návaznosti na inspekci provedenou agenturou AEMPS v listopadu 2020 a 2022 v souvislosti s údaji získanými ve společnosti Synapse je systém řízení kvality považován za narušený a byly vzneseny vážné pochybnosti o platnosti a spolehlivosti údajů ze studií bioekvivalence (klinická a bioanalytická část) provedených ve smluvní výzkumné organizaci. Vzhledem k tomu, že systém řízení kvality nedokázal zabránit výskytu problémů a odhalit je, nelze vyloučit selhání v jiných oblastech studií. Výbor CHMP proto nemůže přesvědčivě vyloučit, že platnost a spolehlivost uvedených studií ovlivnila zásadní porušení správné klinické praxe na pracovišti, a předložené argumenty neprokazují, že se na uvedené studie lze spolehnout. Výbor CHMP je tedy toho názoru, že při stanovování bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU se o tyto studie nelze opírat.

Pokud jde o alternativní studii bioekvivalence provedenou v jiném zařízení pro olanzapin a údaje podporující žádost o biowaiver pro sitagliptin/metformin, výbor CHMP konstatoval, že tyto vědecké údaje nebyly k dispozici při jeho původním posouzení a před vydáním jeho původního stanoviska, a

proto je v souladu s čl. 62 odst. 1 pátým pododstavcem nařízení (ES) č. 726/2004 nemohl při opětovném přezkoumání zohlednit. V případě olanzapinu dále nesouhlasí s držitelem rozhodnutí o registraci, že studie provedená ve společnosti Synapse nebyla klíčová pro prokázání bioekvivalence běžných tablet olanzapinu dispergovatelných v ústech s polymorfní formou II léčivé látky, protože nebylo prokázáno, že změna polymorfní formy neovlivnila dostupnost přípravku *in vivo*.

Vzhledem k neprokázání bioekvivalence s referenčními léčivými přípravky registrovanými v EU nelze stanovit účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků, a proto nelze jejich poměr přínosů a rizik považovat za příznivý.

Výbor CHMP souhlasí s tím, že podobně jako u přípravků Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Geneparm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd a Pharmevit s.r.o. nebyl poměr přínosů a rizik přípravku Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o.) ovlivněn obavami souvisejícími se studii provedenými společností Synapse. Zatímco studie ve stavu po jídle byla provedena ve společnosti Synapse, studie ve stavu nalačno byla provedena v jiné smluvní výzkumné organizaci a podle pokynů EMA pro bioekvivalenci specifických pro daný přípravek je studie ve stavu nalačno dostatečná na podporu prokázání bioekvivalence. V původním stanovisku nebyla tato otázka zohledněna z technických důvodů. Závěrečné stanovisko je odpovídajícím způsobem aktualizováno.

Na základě veškerých dostupných údajů včetně informací předložených během původního postupu hodnocení a podrobného odůvodnění přezkoumání předloženého určenými držiteli rozhodnutí o registraci / žadateli o registraci výbor CHMP:

1. Dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Nibufar je příznivý, a doporučuje zachovat jeho registraci.
2. Potvrdil své předchozí závěry, že u ostatních léčivých přípravků / žádostí o registraci, které jsou předmětem přezkoumání, nebyla bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU prokázána a jejich poměr přínosů a rizik není považován za příznivý. Výbor CHMP proto potvrdil svůj závěr, že níže uvedené žádosti o registraci nesplňují kritéria pro registraci, přičemž registrace těchto léčivých přípravků by měly být pozastaveny:
 - Abakavir/lamivudin (držitelé rozhodnutí o registraci: 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 (držitelé rozhodnutí o registraci: 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 (držitelé rozhodnutí o registraci: 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.)
 - Deferasirox (držitelé rozhodnutí o registraci: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)

- Efavirenz/emtricitabin/tenofovir (držitelé rozhodnutí o registraci: 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 (držitelé rozhodnutí o registraci: 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. Žadatel: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (držitelé rozhodnutí o registraci: 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 (držitelé rozhodnutí o registraci: 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. Žadatel: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptin/metformin 50/850 mg (držitelé rozhodnutí o registraci: +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 (držitelé rozhodnutí o registraci: 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. Žadatel: Sandoz A/S).

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CHMP vzal na vědomí postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro registrace a žádosti o registraci léčivých přípravků, pro které byly klinické a/nebo bioanalytické části studií bioekvivalence prováděny ve společnosti Synapse, smluvní výzkumné organizaci se sídlem v Kharadi, Puné v Indii, od doby zřízení pracoviště pod názvem Synapse Labs Pvt. Ltd.
- Výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje a informace, které písemně poskytli žadatelé a držitelé rozhodnutí o registraci, jakož i informace poskytnuté společností Synapse. Společnost Synapse neposkytla žádné nové informace, které by změnily závěry uvedené v oznámení pro tento postup.
- Výbor CHMP rovněž zvažil důvody pro přezkoumání, které písemně předložili žadatelé a držitelé rozhodnutí o registraci.

- Výbor CHMP dospěl k závěru, že pro registrace a žádosti o registraci uvedené v příloze IA jsou k dispozici alternativní údaje pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.
- Výbor dospěl k závěru, že údaje na podporu rozhodnutí o registraci / žádosti o registraci jsou nesprávné a že poměr přínosů a rizik není považován za příznivý pro:
 - registrované léčivé přípravky, pro které nebyly předloženy alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění, nebo byly předloženy, ale výbor CHMP je nepovažuje za dostatečné pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo – u přípravků s dobře zavedeným léčebným použitím – s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře (příloha IB),
 - žádosti o registraci, pro které nebyly předloženy alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění, nebo byly předloženy, ale výbor CHMP je nepovažuje za dostatečné pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB).

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES dospěl k tomuto závěru:

- a. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro něž byla stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IA), by měla být zachována, protože poměr přínosů a rizik je u těchto registrací považován za příznivý.
- b. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro něž nebyly předloženy údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění, nebo byly předloženy, ale výbor CHMP je nepovažuje za dostatečné pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU / léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře (příloha IB), by měla být pozastavena, protože údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné, a poměr přínosů a rizik proto není u těchto registrací podle článku 116 směrnice 2001/83/ES považován za příznivý.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci musí držitelé rozhodnutí o registraci na základě příslušných údajů doložit, že byla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU v souladu s požadavky uvedenými v článku 10 směrnice 2001/83/ES (např. studie bioekvivalence provedená s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU), nebo případně – u přípravků s dobře zavedeným léčebným použitím – že byla prokázána bioekvivalence s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře.

Některé z těchto registrovaných léčivých přípravků mohou být v jednotlivých členských státech EU považovány za velmi důležité, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba. Pokud na základě těchto kritérií budou příslušné vnitrostátní orgány členských států EU považovat léčivý přípravek za velmi důležitý, může být pozastavení registrace dotčeného přípravku odloženo po dobu, po kterou bude léčivý přípravek považován za velmi důležitý. Tato doba odkladu nesmí být delší než 24 měsíců od vydání rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace. V případě léčivých přípravků považovaných členským státem / členskými státy EU za velmi důležité musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU / léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře.

- c. Žádosti o registraci, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy, nebo byly předloženy, ale výbor CHMP je nepovažuje za dostatečné pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), nesplňují kritéria pro registraci, protože údaje předložené na podporu registrací jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 26 směrnice 2001/83/ES považován za příznivý.
- d. Bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla prokázána u žádostí o registraci, které jsou uvedeny v příloze IA.