

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode (AEMPS) provela je daljinsku inspekciju dobre kliničke prakse objekata za bioekvivalenciju (BE) u tvrtki Synapse Labs Pvt. Ltd. (dalje u tekstu: Synapse), ugovornoj istraživačkoj organizaciji (CRO) sa sjedištem na adresi Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indija) i Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Indija.

Nalazi prijavljeni tijekom te inspekcije ozbiljno dovode u pitanje valjanost i pouzdanost podataka iz (kliničkog i bioanalitičkog dijela) ispitivanja bioekvivalencije provedenih u toj ugovornoj istraživačkoj organizaciji. Tijekom inspekcije pregledana su ispitivanja provedena u razdoblju 2009. – 2019. i sustav upravljanja kvalitetom (SUK) tvrtke Synapse u razdoblju 2009. – 2022. Utvrđeno je pet (5) ključnih nalaza i jedan (1) glavni nalaz:

- Ugovorna istraživačka organizacija nije uspjela dokazati prikladnost računalnih sustava / bioanalize i upravljanja podacima za osiguravanje cjelovitosti bioanalitičkih i kliničkih podataka. Općenito, do 2023. ta ugovorna istraživačka organizacija unutar sustava upravljanja kvalitetom nije imala uspostavljene snažne mjere, postupke i kontrolu nad cjelovitosti dobivenih podataka (4 ključna nalaza).
- Znatne farmakokinetičke anomalije uočene su u više od 20 ispitivanja provedenih od 2013. do 2018. (tj. višestruki parovi ispitanika s vremensko-koncentracijskim profilima plazme koji se preklapaju). Ta bi se činjenica, u nedostatku drugog prihvatljivog obrazloženja, smatrala dupliciranjem profila (1 ključni nalaz).
- Izvorna dokumentacija za klinička i bioanalitička istraživanja nije jasno i nedvosmisleno utvrđena (1 glavni nalaz).
- Ugovorna istraživačka organizacija priznala je većinu utvrđenih nalaza. Nije prijavljeno nikakvo veće neslaganje ili činjenična pogreška. Ugovorna istraživačka organizacija nije uspjela isključiti moguće namjerno pogrešno iskazivanje podataka, za koje se također smatra da potencijalno ugrožava njezin sustav upravljanja kvalitetom i istrage koje je ugovorna istraživačka organizacija provela kao rezultat inspekcije.

Zbog transverzalne i sustavne prirode nalazâ tijekom nekoliko godina, u kojima je također bio ugrožen sustav upravljanja kvalitetom, smatra se da oni izravno utječu na usklađenost s dobrom kliničkom praksom i na pouzdanost podataka, što bi ozbiljno dovelo u sumnju prihvatljivost kako analitičkih, tako i kliničkih podataka dobivenih od tvrtke Synapse.

Španjolska je 27. lipnja 2023. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31.

Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od CHMP-a da ocijeni utjecaj prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijekova za koje su države članice EU-a izdale odobrenja na temelju ispitivanja provedenih u objektima tvrtke Synapse, kao i na postupke u tijeku, te da objavi preporuku o tome treba li predmetna odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, suspendirati ili povući.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Ozbiljnost i opseg nalaza utvrđenih nakon inspekcije koju je AEMPS proveo u studenome 2020. i 2022. u vezi s podacima dobivenima od tvrtke Synapse upućuju na to da je sustav upravljanja kvalitetom ugrožen, što ozbiljno dovodi u pitanje valjanost i pouzdanost podataka iz (kliničkog i bioanalitičkog dijela) ispitivanja bioekvivalencije provedenih u toj ugovornoj istraživačkoj organizaciji.

Kako bi se dokazao pozitivan omjer koristi i rizika predmetnih lijekova, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podnositelji zahtjeva za odobrenje lijekova na koje se odnosi ovaj postupak pozvani su da dostave primjedbe o učinku ozbiljnih razloga za zabrinutost u pogledu prikladnosti sustava

upravljanja kvalitetom i ukupne pouzdanosti podataka dobivenih od tvrtke Synapse na njihova odobrenja ili zahtjeve za stavljanje lijeka u promet te da dostave dokaze o bioekvivalenciji (npr. ispitivanja bioekvivalencije) s referentnim lijekom odobrenim u EU-u na temelju alternativnih podataka.

U zahtjevima za generičke lijekove, tj. u skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ, mora se dokazati bioekvivalencija. Svrha je utvrđivanja bioekvivalencije dokazati ekvivalenciju u pogledu kakvoće biofarmaceutikâ između generičkog lijeka i referentnog lijeka kako bi se omogućilo premošćivanje pretkliničkih i kliničkih ispitivanja povezanih s referentnim lijekom. Prihvaćaju se samo referentni lijekovi odobreni u skladu s člankom 6. navedene direktive i u skladu s odredbama članka 8. iste direktive.

Ako bioekvivalencija nije utvrđena, sigurnost i djelotvornost ne mogu se ekstrapolirati s referentnog lijeka odobrenog u EU-u na generički lijek jer bioraspoloživost djelatne tvari između tih dvaju lijekova možda nije unutar prihvatljivih unaprijed definiranih graničnih vrijednosti. Te su granične vrijednosti utvrđene kako bi se osigurala usporediva učinkovitost *in vivo*, tj. sličnost u pogledu sigurnosti i djelotvornosti. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka veća od unaprijed definirane gornje granice, bioraspoloživost referentnog lijeka može rezultirati većim izlaganjem bolesnikâ djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do povećanja incidencije ili težine nuspojava. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka niža od unaprijed definirane donje granice, bioraspoloživost referentnog lijeka može rezultirati manjim izlaganjem bolesnikâ djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do smanjene djelotvornosti te kašnjenja ili čak izostanka terapijskog učinka.

U zahtjevima za hibridne lijekove, tj. u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ, i za lijekove s provjerenom uporabom, tj. u skladu s člankom 10.a Direktive 2001/83/EZ, potreba za ispitivanjima bioekvivalencije utvrđuje se za svaki slučaj zasebno. Međutim, u slučajevima u kojima se smatralo da je ključno dokazati ekvivalentnost s referentnim lijekom odobrenim u EU-u ili s lijekom navedenim u dostavljenoj znanstvenoj literaturi kako bi se omogućilo premošćivanje pretkliničkih i kliničkih ispitivanja povezanih s referentnim lijekom ili dostavljene znanstvene literature, primjenjuju se ista načela. U nedostatku pouzdanih podataka koji bi dokazali bioekvivalenciju s referentnim lijekom odobrenim u EU-u ili, za lijekove s provjerenom uporabom, s lijekom navedenim u znanstvenoj literaturi, omjer koristi i rizika za lijekove koji su ili odobreni ili za koje se traži odobrenje za stavljanje u promet koje se temelji samo na podatcima o bioekvivalenciji dobivenima od tvrtke Synapse ne može se smatrati pozitivnim jer se ne mogu isključiti problemi sa sigurnosti/podnošljivosti ili djelotvornosti.

CHMP ne može izvan svake sumnje isključiti mogućnost da su ozbiljna kršenja dobre kliničke prakse na dotičnoj lokaciji utjecala na valjanost i pouzdanost navedenih ispitivanja te smatra da ispitivanja nisu pouzdana za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Iako je potvrđeno da su revizije ili inspekcije koje su u prošlosti provedene u tvrtki Synapse možda imale pozitivne ishode, izostanak nalazâ ne jamči da nije bilo utjecaja na podatke jer kršenja dobre kliničke prakse možda nisu otkrivena čak i ako su bila prisutna. Smatra se da nalazi o podatcima dobivenima od tvrtke Synapse odražavaju šire probleme u pogledu prikladnosti sustava upravljanja kvalitetom i ukupne pouzdanosti svih podataka dobivenih od tvrtke Synapse te da se za otklanjanje zabrinutosti ne može koristiti pregled ili revizija nepouzdanih podataka. Stoga se smatra da ti argumenti dokazuju da navedena ispitivanja nisu pouzdana.

Osim toga, CHMP smatra da izostanak identifikacije bilo kakvih farmakovigilancijskih signala ne pruža dovoljnu sigurnost jer nije utvrđeno jesu li farmakovigilancijske aktivnosti osmišljene tako da mogu otkriti takve signale. Što je još važnije, farmakovigilancijske aktivnosti ne mogu zamijeniti dokazivanje bioekvivalencije.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije s referentnim lijekovima odobrenima izvan EU-a. Lijekovi odobreni izvan EU-a ne odgovaraju definiciji „referentnog lijeka” iz članka 10. stavka 2.

točke (a) Direktive 2001/83/EZ. Stoga se rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojima se upotrebljavaju referentni lijekovi odobreni izvan EU-a ne mogu prihvatiti za dokazivanje navedene bioekvivalencije.

Zaključno, u nedostatku pouzdano dokazane bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u ili, u pogledu lijekova s provjerenom uporabom, u nedostatku dokaza o tome kako su podatci koji potkrepljuju lijek naveden u znanstvenoj literaturi koji se upotrebljava najmanje deset godina relevantni za dobro utvrđeni lijek, zahtjevi iz članka 10. ili 10.a Direktive 2001/83/EZ ne mogu se smatrati ispunjenima. Djelotvornost i sigurnost primjene lijekova ne može se utvrditi te se stoga omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim.

Dostavljeni su alternativni podatci o bioekvivalenciji ili odgovarajuće obrazloženje za izuzeća od ispitivanja bioekvivalencije na temelju BSC klasifikacije (engl. *BCS-biowaiver*) kako bi se dokazala bioekvivalencija:

- sljedećih lijekova:
 - Nortriptilin: Nortriptyline filmom obložene tablete Alissa Healthcare Research Limited and 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; te
- zahtjevâ za odobrenje za stavljanje u promet lijekova Gitas i Condias (sitagliptin).

CHMP smatra da je bioekvivalencija tih lijekova dokazana i preporučuje zadržavanje prethodno navedenih odobrenja za stavljanje lijeka u promet te zaključuje da je, u pogledu zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, bioekvivalencija dokazana u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u na temelju alternativnih podataka.

Alternativna ispitivanja bioekvivalencije provedena u drugoj ugovornoj istraživačkoj organizaciji, a ne ispitivanja provedena u tvrtki Synapse, navedena su kao ključni dokazi za dokazivanje bioekvivalencije metformina – Win Medica, sunitiniba – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd i Pharmevid s.r.o., fesoterodina – Genus Pharmaceuticals Limited te ursodeoksikolne kiseline – Teva B.V, Teva UK Limited. CHMP je zaključio da na omjer koristi i rizika metformina – Win Medica, sunitiniba – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd i Pharmevid s.r.o., fesoterodina – Genus Pharmaceuticals Limited te ursodeoksikolne kiseline – Teva B.V, Teva UK Limited nisu utjecali razlozi za zabrinutost povezani s ispitivanjima koja je provela tvrtka Synapse te je preporučio zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Svi drugi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet / podnositelji zahtjeva nisu dostavili dokaze kojima bi se dokazala bioekvivalencija njihovih lijekova. Budući da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana, odnosno budući da nije dokazano kako su podatci koji

potkrepljuju lijek u odnosu na lijek naveden u znanstvenoj literaturi i dokazuju da se djelatna tvar predmetnog lijeka koristi najmanje deset godina relevantni za lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu, zahtjevi iz članka 10. ili 10.a Direktive 2001/83/EZ ne mogu se smatrati ispunjenima te se djelotvornost i sigurnost primjene navedenih lijekova ne može utvrditi. Stoga se omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim. CHMP stoga smatra da svi predmetni zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji nisu navedeni u prethodnom odlomku ovog odjeljka trenutačno ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja te je za njih preporučio suspenziju odobrenjâ za stavljanje lijeka u promet (dotični zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet i odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedeni su u Prilogu I.B).

U slučaju odobrenjâ za stavljanje u promet lijeka koje relevantna nacionalna nadležna tijela smatraju izrazito važnima suspenzija u relevantnim državama članicama može se odgoditi na razdoblje koje ne smije biti dulje od 24 mjeseca od dana donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica (ili više njih) zaključi da lijek više nije izrazito važan, dolazi do suspenzije dotičnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za lijekove koje države članice EU-a smatraju izrazito važnima nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije. Država članica EU-a (ili više njih) može smatrati da je određeni odobreni lijek naveden u Prilogu I.B izrazito važan na temelju procjene potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost odgovarajućih alternativnih lijekova u odnosnoj državi članici ili državama članicama EU-a i, prema potrebi, prirodu bolesti koja se liječi.

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja mišljenja CHMP-a u prosincu 2023. podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, tj. grupacija Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., grupacija PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd., grupacija Aurobindo Pharma Limited i Remedica Ltd., od kojih neki predstavljaju niz podnositelja zahtjeva / nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet kako je navedeno u nastavku i u izvješću o procjeni, zatražili su preispitivanje mišljenja CHMP-a o upućivanju iz članka 31. za tvrtku Synapse Labs Pvt. Ltd. u skladu s člankom 32. stavkom 4.

Direktive 2001/83/EZ za njihove lijekove na koje to utječe, a koji sadrže abakavir/lamivudin, atazanavir, darunavir, deferasiroks, efavirenz/emtricitabin/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapin, sitagliptin/metformin, sorafenib i sunitinib. Detaljne razloge za preispitivanje preporuke CHMP-a podnositelji zahtjeva i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavili su 15. siječnja te 12. i 13. veljače 2024.

Rasprava CHMP-a o razlozima za preispitivanje

CHMP je razmotrio detaljne razloge koje su iznijeli podnositelji zahtjeva i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru ovog postupka preispitivanja te znanstvene podatke koji potkrepljuju te razloge.

U pogledu dvaju zahtjeva koji se temelje na analizama podataka iz ispitivanja, CHMP je ponovio da se, s obzirom na prirodu, ozbiljnost i opseg nalaza utvrđenih nakon inspekcije koju je AEMPS proveo u studenome 2020. i 2022. u vezi s podacima dobivenima od tvrtke Synapse, sustav upravljanja kvalitetom smatra ugroženim, što ozbiljno dovodi u pitanje valjanost i pouzdanost podataka iz (kliničkog i bioanalitičkog dijela) ispitivanja bioekvivalencije provedenih u toj ugovornoj istraživačkoj organizaciji. Doista, s obzirom na to da se sustavom upravljanja kvalitetom nije uspjelo spriječiti i otkriti pojavu nalazâ, ne mogu se isključiti nedostaci u drugim područjima ispitivanja. Stoga CHMP ne može izvan svake sumnje isključiti mogućnost da kritična kršenja dobre kliničke prakse na dotičnoj lokaciji nisu utjecala na valjanost i pouzdanost navedenih ispitivanja, a izneseni argumenti ne dokazuju

da je moguće osloniti se na navedena ispitivanja. Stoga CHMP smatra da se ispitivanja ne mogu upotrijebiti za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

U pogledu alternativnog ispitivanja bioekvivalencije provedenog za olanzapin u drugom objektu i podataka koji potkrepljuju zahtjev za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije za sitagliptin/metformin, CHMP je naveo da ti znanstveni podatci nisu bili dostupni za njegovu početnu procjenu i prije donošenja njegova početnog mišljenja te ih, u skladu s člankom 62. stavkom 1. petim podstavkom Uredbe (EZ) br. 726/2004, nije bilo moguće uzeti u obzir u preispitivanju. Nadalje, u pogledu olanzapina nije se složio s nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet da ispitivanje koje je provela tvrtka Synapse nije bilo ključno za dokazivanje bioekvivalencije postojećih raspadljivih tableta za usta koje sadrže olanzapin s polimorfnim oblikom II djelatne tvari jer nije dokazano da promjena polimorfnog oblika nije utjecala na dostupnost lijeka *in vivo*.

Budući da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana, djelotvornost i sigurnost primjene navedenih lijekova ne može se utvrditi. Stoga se omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim.

CHMP se slaže da, slično kao i za sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd i Pharmevit s.r.o., razlozi za zabrinutost povezani s ispitivanjima koja je provela tvrtka Synapse nisu utjecali na omjer koristi i rizika lijeka Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o.). Iako je ispitivanje u stanju sitosti provela tvrtka Synapse, ispitivanje u stanju natašte provela je druga ugovorna istraživačka organizacija, a prema Smjernicama EMA-e o bioekvivalenciji pojedinih lijekova ispitivanje u stanju natašte dostatno je za dokazivanje bioekvivalencije. To nije uzeto u obzir za početno mišljenje zbog tehničkog problema. Konačno mišljenje ažurira se u skladu s time.

Na temelju svih dostupnih podataka, uključujući informacije dostavljene tijekom postupka početne procjene i detaljne razloge za preispitivanje koje su iznijeli utvrđeni nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet / podnositelji zahtjeva, CHMP je:

1. zaključio da je omjer koristi i rizika lijeka Nibufar pozitivan te preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje u promet;
2. potvrdio svoje prethodne zaključke da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana za druge lijekove / zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji su predmet preispitivanja, a čiji se omjer koristi i rizika ne smatra povoljnim. Stoga je CHMP potvrdio svoj zaključak da sljedeći zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja, pa se odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sljedeće lijekove trebaju suspendirati:
 - abakavir/lamivudin (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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 (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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 (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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

Farmacéutica, 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 (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- efavirenz/emtricitabin/tenofovir (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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 (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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. Podnositelj zahtjeva: Sandoz Hungaria KFT)
- lapatinib (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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 (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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 Farmacéutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Podnositelj zahtjeva: PharmConsul s.r.o.)
- sitagliptin/metformin 50/850 mg (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: +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 Farmacéutica, Lda., Sandoz S.R.L., Maddox Pharma Swiss B.V., Sandoz B.V.)
- sorafenib (nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet: 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 Farmacéutica, Lda., Sandoz GmbH, Sandoz S.R.L., Stada Arzneimittel AG, Sandoz s.r.o., Stada d.o.o., Stadapharm GmbH, Stada M&D Srl. Podnositelj zahtjeva: Sandoz A/S).

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak proveden u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje u promet lijekova za koje su klinički i/ili bioanalitički dijelovi ispitivanja bioekvivalencije provedeni u tvrtki Synapse, ugovornoj istraživačkoj organizaciji (CRO) sa sjedištem u Kharadiju, u gradu Pune u Indiji, od uspostavljanja lokacije pod nazivom Synapse Labs Pvt. Ltd.

- CHMP je pregledao dostupne podatke i informacije koje su u pisanom obliku dostavili podnositelji zahtjeva i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kao i informacije koje je dostavila tvrtka Synapse. Tvrtka Synapse nije dostavila nikakve nove informacije koje bi promijenile zaključke utvrđene u obavijesti o ovom postupku.
- CHMP je također razmotrio razloge za preispitivanje koje su podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnijeli u pisanom obliku.
- CHMP je zaključio da za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz Priloga I.A postoje alternativni podatci za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.
- Odbor je zaključio da su određeni podatci kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje lijeka u promet / zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni i da se omjer koristi i rizika ne smatra povoljnim za:
 - odobrene lijekove za koje nisu dostavljeni alternativni podatci ili obrazloženje o bioekvivalenciji ili su dostavljeni, ali ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u ili, za lijekove s provjerenom uporabom, u odnosu na lijek koji se navodi u znanstvenoj literaturi (Prilog I.B)
 - zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni alternativni podatci ili obrazloženje o bioekvivalenciji ili su dostavljeni, ali ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B).

Stoga je CHMP u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ zaključio sljedeće:

- a. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja je bioekvivalencija utvrđena u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.A) treba zadržati jer se smatra da je omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet povoljan.
- b. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja podatci ili obrazloženje o bioekvivalenciji nisu podneseni ili su podneseni, ali ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u / lijek koji se navodi u znanstvenoj literaturi (Prilog I.B) treba suspendirati jer su podatci na kojima se temelji odluka o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet netočni, stoga se omjer koristi i rizika tih odobrenja smatra nepovoljnim u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Da bi se ukinula suspenzija odobrenjâ za stavljanje lijeka u promet, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti dokaze da je bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u utvrđena, na temelju relevantnih podataka, u skladu sa zahtjevima iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ (npr. provedeno je ispitivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u) ili da je, za lijekove s provjerenom uporabom, dokazana bioekvivalencija u odnosu na lijek naveden u znanstvenoj literaturi.

Pojedine države članice mogu neke od navedenih lijekova smatrati izrazito važnima na temelju ocjene potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost primjerenih alternativnih lijekova u dotičnoj državi članici (ili više njih) i, prema potrebi, prirodu bolesti koja će se liječiti. Ako na temelju tih kriterija relevantna nacionalna nadležna tijela država članica smatraju da je lijek izrazito važan, suspenzija dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se odgoditi za razdoblje tijekom kojeg se lijek smatra izrazito važnim. To razdoblje odgode ne smije biti dulje od 24 mjeseca nakon donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica

EU-a (ili više njih) ocijeni da lijek više nije izrazito važan, dolazi do suspenzije dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za lijekove koje države članice EU-a smatraju izrazito važnima nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u / lijek naveden u referentnoj literaturi unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije.

- c. Zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni podatci ili obrazloženje o bioekvivalenciji ili su dostavljeni, ali ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B) ne ispunjavaju kriterije za odobrenje jer su podatci na kojima se temelji odluka o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet netočni i smatra se da omjer koristi i rizika tih odobrenja nije povoljan u skladu s člankom 26. Direktive 2001/83/EZ.
- d. Za zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet navedene u Prilogu I.A utvrđena je bioekvivalencija u odnosu na valjani referentni lijek odobren u EU-u.