

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Det spanske agentur for lægemidler og medicinsk udstyr (AEMPS) foretog en fjerninspektion af god klinisk praksis på bioækvivalensfaciliteterne i Synapse Labs Pvt. Ltd. (i det følgende benævnt Synapse), der er en kontraktforskningsorganisation med adresse på Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indien) og Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014 (Indien).

De indberettede resultater fra inspektionen rejser alvorlig tvivl om validiteten og pålideligheden af dataene fra de bioækvivalensundersøgelser (klinisk og bioanalytisk del), som kontraktforskningsorganisationen har udført. Inspektionen omfattede en gennemgang af undersøgelser udført i 2009-2019 og en undersøgelse af Synapse's kvalitetsstyringssystem for perioden 2009-2022. Der blev identificeret fem (5) kritisable forhold og ét (1) alvorligt resultat:

- Kontraktforskningsorganisationen kunne ikke påvise, at de computerstyrede systemer/bioanalyserne og datastyringen var tilstrækkelige til at sikre integriteten af de bioanalytiske og kliniske data. Generelt havde kontraktforskningsorganisationen frem til 2023 ingen robuste kvalitetsstyringsforanstaltninger, procedurer eller kontrol over dataintegriteten af de genererede data (4 kritisable forhold).
- Der blev observeret betydelige farmakokinetiske anomalier i over 20 undersøgelser foretaget fra 2013 til 2018 (dvs. flere par forsøgspersoner med overlappende tids-plasmakonzentrationsprofiler). Dette forhold vil i mangel af anden acceptabel begrundelse blive anset for at være ensbetydende med profilkopiering (1 kritisabelt forhold).
- Kildedokumentationen for de kliniske og bioanalytiske undersøgelser var ikke fastlagt klart og utvetydigt (1 alvorligt resultat).
- Kontraktforskningsorganisationen vedgik de fleste af de identificerede resultater. Der blev ikke indberettet større uoverensstemmelser eller faktuelle fejl. Kontraktforskningsorganisationen kunne ikke udelukke muligheden af forsætlig misvisende fremstilling af data, hvilket også anses for potentielt at kunne kompromittere kontraktforskningsorganisationens kvalitetsstyringssystem og de undersøgelser, den har foretaget som følge af inspektionen.

På grund af den tværgående og systematiske karakter af de fundne resultater over flere år, hvor kvalitetsstyringssystemet også har været kompromitteret, anses disse for at have direkte indflydelse på overholdelsen af god klinisk praksis og pålideligheden af dataene. Dette rejser alvorlig tvivl om, hvorvidt både de analytiske og kliniske data, som Synapse har genereret, kan godtages.

Den 27. juni 2023 indledte Spanien en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for de lægemidler, som medlemsstaterne har godkendt på grundlag af undersøgelser udført på Synapse-faciliteterne samt for de igangværende procedurer, og at afgive en henstilling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Alvorligheden og omfanget af resultaterne fra den inspektion, som AEMPS foretog i november 2020 og 2022 vedrørende data genereret af Synapse, indikerede, at kvalitetsstyringssystemet var kompromitteret, og rejste alvorlig tvivl om validiteten og pålideligheden af dataene fra de bioækvivalensundersøgelser, som kontraktforskningsorganisationen havde udført (klinisk og bioanalytisk del).

Med henblik på at påvise et positivt benefit/risk-forhold for de berørte lægemidler blev indehaverne og ansøgerne om markedsføringstilladelser for lægemidler, der var omfattet af proceduren, opfordret til at fremsætte bemærkninger om, hvilken betydning de alvorlige betænkeligheder vedrørende kvalitetssikringssystemets egnethed og den generelle pålidelighed af dataene genereret af Synapse vil få for deres markedsføringstilladelser eller -ansøgninger, og til at fremlægge dokumentation for bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (f.eks. bioækvivalensundersøgelser) ved hjælp af alternative data.

I ansøgninger om markedsføringstilladelse for generiske lægemidler, dvs. i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, skal der påvises bioækvivalens. Formålet med at fastslå bioækvivalens er at påvise, at den biofarmaceutiske kvalitet af det generiske lægemiddel og et referencelægemiddel er ækvivalente, for at gøre det muligt at sammenkæde de prækliniske undersøgelser og kliniske studier af referencelægemidlet. Der accepteres kun referencelægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 6 i ovennævnte direktiv og i overensstemmelse med bestemmelserne i artikel 8 i samme direktiv.

Hvis bioækvivalensen ikke påvises, kan sikkerheden og virkningen ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da forskellen i biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de to lægemidler muligvis ikke ligger inden for de foruddefinerede acceptable grænser. Disse grænser er fastsat for at sikre sammenlignelige *in vivo*-præstationer, dvs. lighed i sikkerhed og virkning. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er større end den foruddefinerede øvre grænse, kan referencelægemidlets biotilgængelighed medføre højere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet. Dette kan potentielt føre til hyppigere eller alvorligere bivirkninger. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er lavere end den foruddefinerede nedre grænse, kan referencelægemidlets biotilgængelighed medføre lavere eksponering for det aktive stof end tilsigtet. Dette kan potentielt føre til en forringelse af effektiviteten og til forsinket eller selv manglende terapeutisk virkning.

Behovet for bioækvivalensundersøgelser afgøres fra sag til sag i forbindelse med ansøgninger om hybride lægemidler, dvs. i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, og for veletablerede lægemidler, dvs. i henhold til artikel 10a i direktiv 2001/83/EF. De samme principper gælder, når det blev anset for afgørende at påvise ækvivalens med et EU-referencelægemiddel eller lægemidlet i den fremlagte videnskabelige litteratur for at gøre det muligt at sammenkæde prækliniske undersøgelser og kliniske studier for referencelægemidlet eller med lægemidlet i den fremlagte videnskabelige litteratur. I mangel af pålidelige data, der påviser bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel eller for veletablerede produkter med lægemidlet i den fremlagte videnskabelige litteratur, kan benefit/risk-forholdet ikke anses for positivt, hvis lægemidlet er godkendt eller søges godkendt udelukkende på grundlag af bioækvivalensdata genereret af Synapse, da man ikke kan udelukke mangler med hensyn til sikkerhed/tolerabilitet eller virkning.

CHMP kan ikke uden rimelig tvivl udelukke alvorlige overtrædelser af god klinisk praksis på stedet, som har berørt de pågældende undersøgelses gyldighed og pålidelighed, og det er udvalgets holdning, at undersøgelserne ikke kan danne grundlag for bestemmelsen af bioækvivalensen i forhold til EU-referencelægemidlet. Skønt det vedgås, at tidligere tilsyn eller inspektioner hos Synapse kan have haft positive resultater, er dette ingen garanti for, at dataene ikke er blevet berørt, da der kan være sket overtrædelser af god klinisk praksis, som ikke er blevet opdaget. Resultaterne for de genererede data hos Synapse anses for at afspejle mere vidtgående problemer vedrørende kvalitetsstyringssystemets egnethed og den overordnede pålidelighed af data genereret hos Synapse. En gennemgang eller revision af upålidelige data kan ikke anvendes til at imødegå disse betænkeligheder. De fremførte argumenter anses derfor ikke for at godtgøre, at undersøgelserne er pålidelige.

CHMP er desuden af den opfattelse, at den manglende identificering af lægemiddelovervågningssignaler ikke er tilstrækkeligt forsikrende, da det ikke er godtgjort, at lægemiddelovervågningsaktiviteterne er udformet til at opfange disse signaler. Hvad der er endnu vigtigere er, at lægemiddelovervågning ikke kan erstatte påvisning af bioækvivalens.

Der er fremlagt resultater af bioækvivalensundersøgelser med et referencelægemiddel fra et land uden for EU. Lægemidler fra lande uden for EU opfylder ikke definitionen af "referencelægemiddel" i artikel 10, stk. 2, litra a), i direktiv 2001/83/EF. Undersøgelser af bioækvivalens med referencelægemidler fra lande uden for EU kan derfor ikke anvendes til at påvise bioækvivalensen.

Slutteligt kan kravene i artikel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EF ikke anses for at være opfyldt, da bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet ikke er påvist – eller for veletablerede produkter, der har været anvendt i mindst ti år – at det ikke er påvist, hvordan dataene i den videnskabelige litteratur er relevante for det veletablerede produkt. Lægemidlernes virkning og sikkerhed kan ikke fastslås, og benefit/risk-forholdet kan derfor ikke anses for positivt.

Der blev fremlagt alternative bioækvivalensdata eller en fyldestgørende begrundelse for biowaivere i henhold til bioklassificeringssystemet til at påvise bioækvivalens mellem:

- lægemidlerne:
 - nortriptylin: nortriptylin, filmovertrukne tabletter, Alissa Healthcare Research Limited og 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 (kun 50/1 000 mg): Sipactimet, Sitagliptin/Metformin PharOS, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metformin + pharma, Sitagliptin/Metforminklorid Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid 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/Metforminhydrochlorid DOC Generici, Condias Combi, og for
- markedsføringstilladelsesansøgningerne for Gitas og Condias (sitagliptin).

CHMP anser disse lægemidlers bioækvivalens for at være påvist, anbefaler opretholdelse af ovennævnte markedsføringstilladelser, og konkluderer, at der er påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet for markedsføringstilladelsesansøgningen ved hjælp af alternative data.

Alternative bioækvivalensundersøgelser, som er udført af en anden kontraktforskningsorganisation (ikke Synapse), udgør hoveddokumentationen for bioækvivalensen af metformin – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevid s.r.o., Fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited, og Ursodeoxycholsyre – Teva B.V, Teva UK Limited. CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for følgende lægemidler ikke er berørt af betænkelighederne vedrørende undersøgelserne udført af Synapse. Udvalget anbefalede derfor opretholdelse af markedsføringstilladelserne for Metformin – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevid s.r.o., Fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited og Ursodeoxycholsyre – Teva B.V, Teva UK Limited.

De øvrige indehavere/ansøgere af markedsføringstilladelse fremlagde ikke dokumentation, som påviste bioækvivalens for deres lægemidler. Kravene i artikel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EF kan ikke anses for opfyldt for de pågældende lægemidler, da der ikke er påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet eller det ikke er påvist, hvordan dataene i den videnskabelige litteratur, som underbygger lægemidlet og dokumenterer mindst ti års anvendelse af det aktive stof, er relevante for det veletablerede lægemiddel. De pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed kan dermed ikke fastslås, og benefit/risk-forholdet kan derfor ikke anses for positivt. CHMP er således af den opfattelse, at godkendelseskriterierne på nuværende tidspunkt ikke er opfyldt for alle berørte ansøgninger om markedsføringstilladelse, der ikke er opført i ovenstående afsnit i denne del, og anbefalede at suspendere markedsføringstilladelsen for alle berørte lægemidler, der ikke er anført i ovenstående afsnit i denne del (de berørte markedsføringstilladelsesansøgninger og markedsføringstilladelser er opført i bilag IB).

Suspenderingen af en markedsføringstilladelse kan udsættes i de pågældende EU-medlemsstater for lægemidler, som de relevante nationale kompetente myndigheder anser for at være kritisk nødvendige, i en periode på højst 24 måneder fra Kommissionens afgørelse. Hvis de(n) pågældende medlemsstat(er) i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af den pågældende markedsføringstilladelse i kraft. For de lægemidler, som EU's medlemsstater anser for kritisk nødvendige, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge en undersøgelse af bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens afgørelse. Et godkendt lægemiddel, der er opført i bilag IB, kan anses for at være kritisk nødvendigt af en medlemsstat ud fra en vurdering af det potentielle uopfyldte medicinske behov, idet der tages højde for, hvilke andre egnede lægemidler der findes i den pågældende medlemsstat og, i givet fald, arten af den sygdom, der skal behandles.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse i december 2023 anmodede ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelse Sandoz B.V.-koncernen, 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.-koncernen, Aurobindo Pharma Limited-koncernen og Remedica Ltd., hvoraf nogle repræsenterer en række ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse som beskrevet nedenfor og i vurderingsrapporten, om en revurdering af CHMP's udtalelse om artikel 31-indbringelsen for Synapse Labs Pvt. Ltd. i henhold til artikel 32, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF for deres berørte lægemidler indeholdende abacavir/lamivudin, atazanavir, darunavir, deferiasirox, efavirenz/emtricitabin/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapin, sitagliptin/metformin, sorafenib og sunitinib. Ansøgerne og indehaverne af markedsføringstilladelse indsendte detaljerede begrundelser for revurdering af CHMP's henstilling den 15. januar og 12. og 13. februar 2024.

CHMP's gennemgang af begrundelserne for revurdering

CHMP gennemgik de detaljerede begrundelser, som ansøgerne og indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremlagt i forbindelse med revurderingsproceduren, og de videnskabelige data, som begrundelserne byggede på.

Vedrørende de to påstande baseret på analyser af undersøgelsesdata gentog CHMP, at i lyset af arten, alvoren og omfanget af resultaterne af AEMPS's inspektion i november 2020 og 2022 vedrørende data genereret hos Synapse blev kvalitetsstyringssystemet anset for at være kompromitteret, og at der var rejst alvorlig tvivl om validiteten og pålideligheden af dataene fra de bioækvivalensundersøgelser (klinisk og bioanalytisk del), som kontraktforskningsorganisationen havde udført.

Kvalitetsstyringssystemets manglende evne til at forebygge og detektere forholdene bag resultaterne bevirker således, at mangler på andre områder af undersøgelserne ikke kan udelukkes. CHMP kan derfor ikke uden rimelig tvivl udelukke, at disse undersøgelses validitet og pålidelighed er berørt af

alvorlige overtrædelser af god klinisk praksis på forsøgsstedet, og de fremførte argumenter godtgør ikke undersøgelsesernes pålidelighed. CHMP finder derfor, at undersøgelserne ikke er tilstrækkeligt pålidelige til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

Vedrørende den alternative bioækvivalensundersøgelse for olanzapin, der blev foretaget på et andet sted, og de data, der underbygger en anmodning om en biowaiver for sitagliptin/metformin, bemærkede CHMP, at disse videnskabelige data ikke forelå ved den indledende vurdering før udvalgets oprindelige udtalelse, og at CHMP derfor ikke kunne tage dem i betragtning ved revurderingen i henhold til artikel 62, stk. 1, femte afsnit, i forordning (EF) nr. 726/2004. Med hensyn til olanzapin er udvalget desuden ikke enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at undersøgelsen udført hos Synapse ikke var afgørende for påvisningen af bioækvivalens mellem de nuværende olanzapin smeltetabletter og det aktive stofs polymorfe form II, eftersom det ikke er godtgjort, at ændringen i den polymorfe form ikke havde indflydelse på lægemidlets *in vivo*-tilgængelighed.

Uden påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlerne kan de pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed ikke fastslås, og benefit/risk-forholdet kan derfor ikke anses for positivt.

CHMP er enig i, at benefit/risk-forholdet for Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) – ligesom for Sunitinib Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevid s.r.o. – ikke berøres af betænkelighederne vedrørende undersøgelserne udført af Synapse. Der blev udført en postprandial undersøgelse hos Synapse og en præprandial undersøgelse hos en anden kontraktforskningsorganisation. I henhold til EMA's produktspecifikke bioækvivalensvejledning er en præprandial undersøgelse tilstrækkelig til at underbygge bioækvivalens. Dette blev på grund af et teknisk spørgsmål ikke taget i betragtning i den oprindelige udtalelse. Den endelige udtalelse bliver ajourført i overensstemmelse hermed.

På grundlag af alle foreliggende data, herunder oplysningerne fra den indledende vurderingsprocedure og den detaljerede begrundelse for en revurdering fra de identificerede ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse,

1. konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Nibufar er positivt, og anbefaler opretholdelse af markedsføringstilladelsen.
2. bekræftede CHMP sine tidligere konklusioner om, at der ikke var påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet for de øvrige lægemidler/markedsføringstilladelsesansøgninger, som er omfattet af revurderingen, og at deres benefit/risk-forhold anses for at være ugunstigt. CHMP bekræftede derfor sin konklusion om, at følgende ansøgninger om markedsføringstilladelse ikke opfylder godkendelseskriterierne, og at markedsføringstilladelserne for følgende lægemidler bør suspenderes:
 - Abacavir/lamivudin (indehavere af markedsføringstilladelse: 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 (indehavere af markedsføringstilladelse: 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 (indehavere af markedsføringstilladelse: 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 (indehavere af markedsføringstilladelse: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabin/tenofovir (indehavere af markedsføringstilladelse: 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 (indehavere af markedsføringstilladelse: 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. Ansøger: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (indehavere af markedsføringstilladelse: 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 (indehavere af markedsføringstilladelse: 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 Farmaceutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Ansøger: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptin/metformin 50/850 mg (indehavere af markedsføringstilladelse: +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 (indehavere af markedsføringstilladelse: 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. Ansøger: Sandoz A/S).

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke den kliniske og/eller bioanalytiske del af bioækvivalensundersøgelserne blev udført hos Synapse, der er en kontraktforskningsorganisation i Kharadi, Pune, Indien, som ved facilitetens oprettelse fik navnet Synapse Labs Pvt. Ltd.

- CHMP gennemgik de foreliggende data og oplysninger, der var fremlagt skriftligt af ansøgerne og indehaverne af markedsføringstilladelser, samt oplysninger fremlagt af Synapse Synapse fremlagde ingen nye oplysninger, der ændrede konklusionerne i anmeldelsen i forbindelse med denne procedure
- CHMP tog også stilling til de skriftlige begrundelser for revurdering, som ansøgerne og indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremlagt
- CHMP konkluderede, at der forelå alternative data, der fastlagde bioækvivalens med EU-referencelægemidlet for de markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelser, som er opført i bilag IA.
- Udvalget konkluderede desuden, at oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne/ansøgningerne om markedsføringstilladelse er urigtige, og at benefit/risk-forholdet anses for ugunstigt for:
 - Godkendte lægemidler, for hvilke der ikke er fremlagt alternative bioækvivalensdata eller en begrundelse, eller hvor CHMP ikke anser det fremlagte for fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, eller for veletablerede produkter bioækvivalens med lægemidlet i den indsendte videnskabelige litteratur (bilag IB).
 - Ansøgninger om markedsføringstilladelse, for hvilke der ikke er indsendt alternative bioækvivalensdata eller en begrundelse, eller hvor CHMP ikke anser det indsendte for fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB).

I overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF konkluderer CHMP derfor, at:

- a. Markedsføringstilladelserne bør opretholdes for lægemidler, som er påvist at være bioækvivalente med EU-referencelægemidlet (bilag IA), da deres benefit/risk-forhold anses for gunstigt.
- b. Markedsføringstilladelserne bør suspenderes for lægemidler, for hvilke der enten ikke er indsendt bioækvivalensdata eller en begrundelse, eller hvor CHMP ikke anser det indsendte for fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet/lægemidlet i den videnskabelige litteratur (bilag IB), da oplysningerne, som underbygger markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet derfor anses for ugunstigt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

For at kunne ophæve suspenderingen af markedsføringstilladelserne skal indehaverne fremlægge evidens for, at der er påvist bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel baseret på relevante data i henhold til kravene i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF (f.eks. en undersøgelse af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet) – eller, for veletablerede produkter – bioækvivalens med lægemidlet i den fremlagte videnskabelige litteratur.

De enkelte EU-medlemsstater kan anse visse af disse lægemidler for at være kritisk nødvendige, hvis de vurderer, at der foreligger et uopfyldt medicinsk behov på baggrund af tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i den pågældende EU-medlemsstat, og af arten af den sygdom, der skal behandles, hvis dette er relevant, Når medlemsstatens nationale kompetente myndigheder anser et lægemiddel for at være kritisk nødvendigt efter disse kriterier, kan suspenderingen af den pågældende markedsføringstilladelse udskydes med det tidsrum, hvor lægemidlet anses for at være kritisk nødvendigt. Varigheden af udskydelsen kan ikke være over 24 måneder, regnet fra Kommissionens afgørelse. Hvis medlemsstaten i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af markedsføringstilladelsen i kraft. For lægemidler, der anses for kritisk nødvendige af en eller flere EU-medlemsstater, skal

indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge en undersøgelse af lægemidlets bioækvivalens med EU-referencelægemidlet/lægemidlet i den fremlagte videnskabelige litteratur senest 12 måneder efter Kommissionens afgørelse.

- c. Ansøgningerne om markedsføringstilladelse for de lægemidler, for hvilke der ikke er indsendt bioækvivalensdata eller en begrundelse, eller hvor CHMP ikke anser det indsendte for fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag I), opfylder ikke kriterierne for godkendelse, da oplysningerne til grund for godkendelserne er urigtige og benefit/risk-forholdet anses for ugunstigt i henhold til artikel 26 i direktiv 2001/83/EF.
- d. Der er fastslået bioækvivalens med EU-referencelægemidlet for de ansøgninger om markedsføringstilladelse, som er opført i bilag IA.