

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

De amerikanske fødevarer- og lægemiddelmyndigheder (FDA) konkluderede for nylig, at alle kliniske og bioanalytiske studier, der blev udført af Synchron Research Services, en kontraktforskningsorganisation (CRO) i Ahmedabad, Gujarat, Indien, "ikke var acceptable på grund af betænkeligheder med hensyn til dataintegritet", og at "studierne skal gentages" med den begrundelse, at inspektioner og analyser af studiedata tydede på, at virksomheden var "ansvarlig for at udarbejde falske data", og at alle studier, der blev udført af den pågældende CRO, derfor var "uacceptable"¹. Mere konkret er anbefalingen fra FDA baseret på en kombination af følgende:

- Resultat af FDA's GCP-inspektion (18.-22. november 2019):
 - Det er ikke påvist, at den analysemetode, der anvendes i et *in vivo*-studie af biotilgængelighed eller bioækvivalens, er nøjagtig og tilstrækkelig følsom til at måle den faktiske koncentration af det aktive stof i kroppen.
 - Der blev observeret signifikante farmakokinetiske uregelmæssigheder på tværs af flere studier, der blev udført på fremstillingsstedet.
- Analyse af studiedata fra Synchron (før og efter GCP-inspektion):
 - flere parvise forsøgspersoner med overlappende tidskoncentrationsprofiler
 - forskellige grupper af forsøgspersoner, hvor T/R-forholdet for C_{max}, AUC_{0-t} eller AUC_{0-∞} blandt andre parametre for de fleste forsøgspersoner i undergrupperne er over eller under 1, eller
 - studiedata, der giver anledning til begge ovennævnte betænkeligheder.
- Mangel på tilstrækkelige CRO-svar til at forklare studiedata og -observationer.

Lignende betænkeligheder er tidligere blevet identificeret efter to EU-inspektioner i 2005 og 2009, som på daværende tidspunkt blev behandlet som enkeltstående tilfælde af manglende overholdelse, og data fra de pågældende studier blev afvist.

De foreliggende oplysninger og data giver anledning til alvorlige betænkeligheder vedrørende egnetheden af kvalitetsstyringssystemet og den overordnede pålidelighed af de data, der genereres i Synchron og indgives til støtte for ansøgninger om markedsføringstilladelse i EU-medlemsstaterne.

Mellem den 11. og den 14. januar 2022 indledte Belgien, Danmark, Finland, Nederlandene og Sverige derfor en indbringelse 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, der er godkendt af EU-medlemsstaterne på grundlag af relevante studier, der er udført på Synchron Research Services-centrene, samt for igangværende procedurer og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Begrebet bioækvivalens er af afgørende betydning i ansøgninger om generiske lægemidler i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. Formålet med at fastslå bioækvivalens er at påvise ækvivalens med hensyn til biofarmaceutisk kvalitet mellem det generiske lægemiddel og referencelægemidlet for at muliggøre en kobling til de prækliniske test og kliniske studier i forbindelse med referencelægemidlet.

Hvis bioækvivalensen ikke er fastlagt, kan sikkerheden og virkningen ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de

¹ Yderligere oplysninger om FDA's tiltag, herunder breve sendt til Synchron, findes på [FDA's websted](#).

to lægemidler muligvis ikke ligger inden for de acceptable, foruddefinerede grænser. Disse grænser er fastsat for at sikre sammenlignelige *in vivo*-resultater, dvs. hvordan de svarer til hinanden med hensyn til sikkerhed og virkning. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er større end den prædefinerede øvre grænse, dvs. referencelægemidlets biotilgængelighed, kan det medføre højere eksponering for det aktive stof hos patienterne end tilsigtet, hvilket potentielt kan føre til hyppigere eller alvorligere bivirkninger. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er lavere end den foruddefinerede nedre grænse, dvs. referencelægemidlets biotilgængelighed, kan det medføre lavere eksponering for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kan føre til nedsat virkning, forsinkelse eller endog manglende terapeutisk virkning.

Ved ansøgninger vedrørende hybridlægemidler i henhold til artikel 10, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF og for almindeligt anvendte lægemidler i henhold til artikel 10a i direktiv 2001/83/EF fastlægges behovet for bioækvivalensstudier i hvert enkelt tilfælde. Hvis det imidlertid var afgørende at påvise ækvivalens med et referencelægemiddel eller med det lægemiddel, der er omhandlet i den forelagte videnskabelige litteratur, med henblik på at muliggøre en kobling af prækliniske test og kliniske forsøg med referencelægemidlet eller med den forelagte videnskabelige litteratur, finder de samme principper anvendelse.

Alvorligheden og omfanget af de konstaterede fund i forhold til de data, der blev genereret i Synchron, gav anledning til alvorlige betænkeligheder med hensyn til egnetheden af kvalitetsstyringssystemet og den overordnede pålidelighed af de data, der blev genereret i Synchron og indsendt til støtte for ansøgning(er) om markedsføringstilladelse i EU-medlemsstaterne.

Da der ikke foreligger pålidelige data, der påviser bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel eller, hvis det er relevant, med det lægemiddel, der henvises til i den videnskabelige litteratur, og som påviser, at det aktive stof i det pågældende lægemiddel har været anvendt til veletableret medicinsk brug, kunne benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der enten er godkendt eller søges godkendt, og som kun er baseret på data, der er genereret af Synchron Research Services til påvisning af bioækvivalens, ikke anses for positivt, da det ikke kan udelukkes, at der er problemer med sikkerheden, tolerabiliteten eller virkningen.

Selv om det anerkendes, at tidligere revisioner eller inspektioner hos Synchron Research Services i Indien kan have givet positive resultater, anses de konstaterede resultater vedrørende data genereret i Synchron for at afspejle mere omfattende problemer med egnetheden af kvalitetsstyringssystemet og den overordnede pålidelighed af alle data genereret i Synchron, og der kan ikke foretages en gennemgang eller revision af upålidelige data for at imødekomme betænkelighederne. Selv om resultaterne vedrører den bioanalytiske del af studierne, kan det ikke udelukkes, at der er mangler i andre dele af studierne (herunder de kliniske dele) som følge af kvalitetsstyringssystemets manglende evne til at forebygge og påvise forekomster. Det skal også bemærkes, at den øverste ledelse er fælles for de kliniske og bioanalytiske aktiviteter. På grund af deres art er disse problemer enten vanskelige at identificere eller ikke mulige at opdage under en inspektion. Enhver anden inspektion på stedet anses ikke for at give tilstrækkelig sikkerhed, da der muligvis ikke er påvist alvorlige overtrædelser af GCP, selv om de måtte forekomme. I betragtning af at de betænkeligheder som FDA gav udtryk for, sammenholdt med bemærkningerne under tidligere EU-inspektioner på stedet (inspektioner i 2005 og 2009, som førte til afvisning af de pågældende studier) peger i retning af et problem med kontraktforskningsorganisationen frem for enkeltstående fund/tilfælde, kunne der ikke fastlægges en risikoperiode. Det vurderes derfor, at disse argumenter ikke godtgør, at man kan have tillid til de nævnte studier. Det er desuden CHMP's opfattelse, at manglende konstatering af lægemiddelovervågningssignaler ikke giver tilstrækkelig sikkerhed, da lægemiddelovervågningen ikke er påvist at være tilrettelagt, således at et sådant signal detekteres. CHMP kan ikke med rimelig sikkerhed udelukke, at kritiske GCP-overtrædelser i virksomheden har påvirket de nævnte studier, og

er af den opfattelse, at man ikke kan have tillid til studierne i forhold til påvisning af bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel.

Der blev fremlagt alternative data til påvisning af bioækvivalensen mellem Almiden, Amlodipin Accord, Rexazon, Varkodes, Tianeptin Mylan, Tianesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel og Tramadol/Paracetamol Alter og et EU-referencelægemiddel. Efter vurdering af det alternative studie anbefaler CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelserne for Almiden, Amlodipin Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptin Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel og Tramadol/Paracetamol Alter og konkluderer, at der med hensyn til ansøgningen om markedsføringstilladelse for Tianesan er påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet ved anvendelse af alternative data.

Alternative bioækvivalensstudier blev omtalt som den afgørende evidens for bioækvivalensen af Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb og Torasemida Stada og af den igangværende ansøgning om markedsføringstilladelse for ArroX plus og rosuvastatina/ezetimiba Alter med et EU-referencelægemiddel og ikke de studier, der er udført hos Synchron. Efter at have vurderet de fremlagte oplysninger konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb og Torasemida Stada ikke var påvirket af betænkelighederne vedrørende de studier, der var udført af Synchron, og anbefalede opretholdelse af markedsføringstilladelserne. CHMP konkluderede ligeledes, at benefit/risk-forholdet for Hydrokortison Orifarm ikke var påvirket af betænkelighederne i forbindelse med de studier, der blev udført af Synchron, og anbefalede opretholdelse af markedsføringstilladelsen. Efter at have vurderet de fremlagte oplysninger konkluderede CHMP også, at benefit/risk-forholdet for ArroX plus og rosuvastatina/ezetimiba Alter ikke var påvirket af betænkelighederne vedrørende studierne udført af Synchron, og anbefalede, at vurderingen af denne ansøgning kunne fortsætte på nationalt plan.

Der er forelagt resultater af bioækvivalensstudier, der er udført uden for EU med ikke-EU-referencelægemidler. I henhold til artikel 10 i direktiv 2001/83/EF skal bioækvivalensen fastslås i forhold til et EU-referencelægemiddel. Resultater fra bioækvivalensstudier med ikke-EU-referencelægemidler kan derfor ikke accepteres til påvisning af bioækvivalens.

Som følge af manglende påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet eller manglende påvisning af, at det aktive stof i lægemidlet har været anvendt til veletableret medicinsk brug, kan kravene i artikel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EF ikke anses for at være opfyldt, og de pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed kan ikke fastlægges. Benefit/risk-forholdet kan derfor ikke anses for positivt. CHMP finder derfor, at alle de pågældende ansøgninger om markedsføringstilladelse, der ikke er anført i ovenstående afsnit i denne del, ikke på nuværende tidspunkt opfylder kriterierne for godkendelse, og anbefalede suspendering af markedsføringstilladelserne for alle berørte lægemidler, der ikke er anført i ovenstående afsnit i denne del (de berørte ansøgninger om markedsføringstilladelse og markedsføringstilladelser er anført i bilag IB).

Udvalget anbefaler derfor, at disse markedsføringstilladelser (bilag IB) suspenderes, medmindre lægemidlet anses for kritisk nødvendigt af de pågældende kompetente nationale myndigheder.

For lægemidler, der anses for kritisk nødvendige, kan suspenderingen af markedsføringstilladelsen i de pågældende medlemsstater udsættes i en periode på højst 24 måneder efter Kommissionens beslutning. Hvis medlemsstaterne i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af den pågældende markedsføringstilladelse i kraft. For lægemidler, der af medlemsstaterne anses for kritisk nødvendige, skal indehaverne af markedsføringstilladelse forelægge et studie af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning. Et godkendt lægemiddel, der er opført i bilag IB, kan

anses for kritisk nødvendigt af en medlemsstat på grundlag af en vurdering af det potentielle uopfyldte medicinske behov. Dette sker på baggrund af tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i den pågældende medlemsstat og, i givet fald, karakteren af den sygdom, der skal behandles.

Revurderingsprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse i maj 2022 anmodede indehaverne af markedsføringstilladelse AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva og Ratiopharm om en revurdering af CHMP's udtalelse vedrørende indbringelsesproceduren i henhold til artikel 31 for Synchron Research Services i overensstemmelse med artikel 32, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF for de berørte torasemidholdige produkter (dvs. Diver, Torasemid Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemid, Torasemid AbZ og Torasemid Teva Italia). Markedsføringstilladelsesindehaverne forelagde en detaljeret begrundelse for revurdering af CHMP's anbefaling den 18. juli 2022.

CHMP's gennemgang af ansøgerens begrundelse for revurdering

CHMP gennemgik de detaljerede begrundelser, som markedsføringstilladelsesindehaverne havde fremsendt i forbindelse med denne revurderingsprocedure, og de videnskabelige data, der ligger til grund for disse begrundelser.

CHMP gentog, at de konstaterede fund i forbindelse med data genereret i Synchron afspejler omfattende problemer med egnetheden af kvalitetsstyringssystemet og den overordnede pålidelighed af alle data genereret i Synchron. CHMP fastholdt, at det ikke uden rimelig tvivl kan udelukkes, at kritiske GCP-overtrædelser på stedet har påvirket de nævnte studier, og er af den opfattelse, at studierne ikke kan anvendes til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet. Desuden gentog CHMP sin udtalelse om, at manglende identifikation af lægemiddelovervågningssignaler ikke giver tilstrækkelig sikkerhed til at konkludere, at benefit/risk-forholdet er positivt i mangel af påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, da det ikke er påvist, at lægemiddelovervågningsaktiviteter kan udformes til at påvise et sådant signal.

CHMP var af den opfattelse, at den videnskabelige begrundelse for den manglende fornyede analyse af prøverne (ISR) understøttede følgende:

- Metabolisk omdannelse er ikke et problem i forbindelse med torasemid, da torasemidmetabolitterne synes at være stabile, og det er usandsynligt, at der igen sker omdannelse til moderstof under opbevaring. Hvis metabolitterne elueres samtidig med moderstoffet, vil det desuden ikke interferere med påvisningen af torasemid ved hjælp af detektoren for tandem-massespektrometri (MS/MS), da molekylvægten er forskellig. Af samme grund ville samtidig medicinering med ibuprofen ikke have påvirket resultaterne, da det har en anden molekylvægt. Desuden tydede stabilitetsdata på lang sigt ikke på problemer med mulig omdannelse. CHMP fandt, at den bioanalytiske metode var tilstrækkelig følsom til at kunne påvise analytten og dens interne standard uden interferens.
- Der foreligger acceptable data om gentagne analyser (baseret på analyse af kvalitetskontrolprøver).
- Sammenholdelse af farmakokinetiske data fra studie B034601 med data fra litteraturen viste, at disse var sammenlignelige.
- Det observerede 90 %-KI i studie B034601 ligger et godt stykke inden for grænserne på 80-125 %, og sandsynligheden for et falsk positivt resultat som følge af ISR-problemer er derfor lav.

Der foreligger ingen ISR-data med samme bioanalytiske metode i samme laboratorium, men de fremlagte data understøtter analysemetodens validitet, og et falsk positivt resultat af dette bioækvivalensstudie anses for usandsynligt. CHMP fandt, at manglen på ISR-data var tilstrækkeligt begrundet i overensstemmelse med punkt 1.3 i EMA's spørgsmål og svar om klinisk farmakologi og farmakokinetik.

Desuden blev nøjagtigheden og præcisionen inden for en analyseserie og mellem analyseserier testet på QC-prøvekoncentrationerne ved 25, 250, 2 500 og 6 000 ng/ml under valideringen. I princippet burde stabiliteten have været påvist for den nyligt tilsatte høje QC-koncentration (dvs. 6 000 ng/ml), men dataene ved 25, 250 og 2 500 ng/ml anses for tilstrækkelige til at underbygge konklusionen om stabilitet.

Matrixeffekten blev evalueret ved hjælp af matricer fra 4 forskellige partier/donorere. Den interne normaliserede matrixfaktor blev ikke anvendt, men den nye ICH-retningslinje M10 om validering af bioanalytiske metoder (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) indeholder ikke dette krav. CHMP var derfor enig i, at matrixeffekten var tilstrækkeligt evalueret.

Selektivitet blev anset for påvist i behandlede blindprøver fra seks forskellige kilder i overensstemmelse med kravene i EMA's retningslinjer for validering af bioanalytiske metoder. Hæmolyserede prøver og/eller lipæmiske prøver blev ikke vurderet, men dette er ikke et krav i dette tilfælde.

Der blev fra forsøgspersoner taget prøver i rør med EDTA som antikoagulant. Det samme humane EDTA-plasma blev anvendt til både analyse af prøverne og metodevalidering. Selv om det bemærkes, at modioner ikke blev nævnt (f.eks. K2 eller K3), var CHMP derfor af den opfattelse, at det fra et analytisk perspektiv er meget usandsynligt, at anvendelse af K2- i stedet for K3-EDTA (eller omvendt) ville indvirke på torasemids nøjagtighed og præcision eller på stabiliteten af torasemid, og at det derfor ikke blev anset for nødvendigt at foretage yderligere matrixantikoagulerende test.

CHMP bemærkede, at der blev udført følgende stabilitetsforsøg: stabilitet ved stuetemperatur, processtabilitet og stabilitet ved opbevaring af udtagne prøver i køleskab. Resultaterne viste, at torasemid var stabilt i mindst 48 timer under prøvebehandlingen ved stuetemperatur, og det kan derfor ekstrapoleres, at torasemid forbliver stabilt ved koldere temperaturer. Resultaterne viste også, at torasemid var stabilt i mindst 48 timer under opbevaring i køleskab. Baseret på dette forsøg anses autosamplerstabilitet for at være påvist (samme temperatur som i køleskab). Der blev ikke udført stabilitetsforsøg med prøveopløsning, men der blev anvendt klargjort prøveopløsning til spiking af kalibrerings- og kvalitetskontrolprøver.

Overordnet konkluderede CHMP, at analysemetoden for studie B034601 er tilstrækkeligt følsom, nøjagtig og præcis til analyse af torasemid i plasma.

CHMP bemærkede, at indehaverne af markedsføringstilladelse for Torasemid AL og Torasemid STADA (henholdsvis Aliud Pharma GmbH og Stadapharm GmbH) også havde henvist til studie B034601 som alternativ evidens for bioækvivalens. På denne baggrund finder ovenstående betragtninger vedrørende studie B034601 også anvendelse på disse markedsføringstilladelser.

CHMP bemærkede endvidere, at der på tidspunktet for den oprindelige godkendelse af disse lægemidler var dispenseret fra udførelsen af endnu et bioækvivalensunderstudie for styrken på 5 mg på grundlag af den batch på 10 mg, der blev anvendt i Synchron-studiet. Samme batch på 10 mg blev anvendt i Synchron-studiet og i B034601-studiet, hvorfor resultaterne af sidstnævnte studie kan ekstrapoleres til styrken på 5 mg.

Efter at have vurderet det alternative studie B034601 konkluderede CHMP, at den understøtter bioækvivalensen af de torasemidholdige lægemidler Diuver, Torasemid Teva, Torasemid-ratiopharm,

Torasemid, Torasemid AbZ, Torasemid Teva Italia, Torasemid AL og Torasemid STADA med EU-referencelægemidlet eller, for produkter til veletableret anvendelse, med det lægemiddel, der er henvist til i den videnskabelige litteratur.

CHMP noterede sig også de yderligere begrundelser for revurdering, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremlagt, og som er sammenfattet under punkt 1 og 3 i ovenstående afsnit. I betragtning af deres ikke-videnskabelige karakter og ovennævnte konklusion er disse imidlertid ikke længere relevante og omtales derfor ikke her.

På grundlag af de samlede tilgængelige data, herunder de oplysninger, der er fremlagt under den indledende vurderingsprocedure, og den detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse, som indehaverne af markedsføringstilladelse har fremlagt, anbefaler CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelse for Diuver, Torasemid Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemid, Torasemid AbZ, Torasemid Teva Italia, Torasemid AL og Torasemid STADA.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP har fulgt proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, for hvilke de kliniske og/eller bioanalytiske dele af bioækvivalensstudierne er blevet udført af Synchron Research Services, en kontraktforskningsorganisation (CRO) i Ahmedabad, Gujarat, Indien, siden etableringen af virksomheden under dette navn.
- CHMP har gennemgået de tilgængelige data og oplysninger, der er fremlagt skriftligt og mundtligt af indehaverne af markedsføringstilladelse og ansøgerne, samt oplysninger fra Synchron Research Services. CHMP fandt, at Synchron Research Services ikke havde fremlagt nye oplysninger, der ændrede konklusionerne i anmeldelserne til denne procedure.
- CHMP gennemgik også de skriftlige begrundelser fra indehaverne af markedsføringstilladelse for fornyet overvejelse.
- CHMP konkluderede, at der for de markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er omhandlet i bilag IA, var alternative data til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet eller til at påvise, at det aktive stof i lægemidlet har været anvendt til veletableret medicinsk brug.
- Udvalget konkluderede, at oplysningerne til dokumentation af markedsføringstilladelsen/ansøgningen om markedsføringstilladelsen er urigtige, og at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for:
 - Godkendte lægemidler, for hvilke der er fremlagt alternative bioækvivalensdata eller en begrundelse, men hvor CHMP ikke finder, at disse er fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet eller, for produkter til veletableret anvendelse, med det lægemiddel, der er henvist til i den videnskabelige litteratur, eller for hvilke der ikke er fremlagt alternative bioækvivalensdata eller en begrundelse (bilag IB)
 - Ansøgninger om markedsføringstilladelser for hvilke ingen alternative bioækvivalensdata eller begrundelse blev forelagt (bilag IB).

anbefaler CHMP i overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF:

- a. Markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet er påvist, eller for hvilke det er påvist, at det aktive stof i lægemidlet

har været anvendt til veletableret medicinsk brug (bilag IA), bør opretholdes, da benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser anses for at være positivt.

- b. Bioækvivalens med EU-referencelægemidlet er fastlagt for Tianasen og kan fortsat vurderes af de relevante nationale kompetente myndigheder for ArroX plus og rosuvastatina/ezetimiba Alter, der er anført i bilag IA.
- c. Markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller en begrundelse ikke er fremlagt eller af CHMP ikke anses som fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet/det lægemiddel, der er omhandlet i den videnskabelige litteratur (bilag IB), bør suspenderes, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke anses for positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

For at suspenderingen af markedsføringstilladelserne kan ophæves, skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge evidens for, at der er påvist bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel på grundlag af relevante data i overensstemmelse med kravene i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF (f.eks. et bioækvivalensstudie udført med EU-referencelægemidlet), eller, når det er relevant for produkter til veletableret anvendelse, bioækvivalens med det lægemiddel, der er henvist til i den 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, idet de skal tage højde for tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i de(n) respektive EU-medlemsstat(er) samt, hvis det er relevant, arten af den sygdom, der skal behandles. Når medlemsstatens nationale kompetente myndigheder efter disse kriterier anser et lægemiddel for at være kritisk nødvendigt, kan suspenderingen af de pågældende markedsføringstilladelser udskydes, så længe lægemidlet anses for at være kritisk nødvendigt. Perioden for udskydelsen kan ikke overstige 24 måneder regnet fra Kommissionens beslutning. 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 at være kritisk nødvendige af en eller flere EU-medlemsstater, skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge et studie af lægemidlets bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, som er nævnt i den videnskabelige litteratur, senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning.

- d. Ansøgningerne om markedsføringstilladelse for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller en begrundelse ikke er fremlagt eller af CHMP ikke anses som fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag I), opfylder ikke kriterierne for godkendelse, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 26 i direktiv 2001/83/EF.