

**Bijlage II**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

De Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten heeft onlangs geconcludeerd dat alle klinische en bioanalytische onderzoeken die zijn uitgevoerd door Synchron Research Services, een organisatie voor contractonderzoek (CRO) in Ahmedabad, Gujarat, India, "niet aanvaardbaar waren vanwege zorgen over de integriteit van de gegevens", en dat "de onderzoeken moeten worden herhaald", omdat inspecties en analyses van onderzoeksgegevens erop wezen dat het bedrijf "verantwoordelijk was voor het genereren van onjuiste gegevens" en dat alle onderzoeken die bij die CRO zijn uitgevoerd derhalve "onaanvaardbaar" waren<sup>1</sup>. Meer concreet is de aanbeveling van de Amerikaanse FDA gebaseerd op een combinatie van het hiernavolgende:

- Uitkomst van de GCP-inspectie door de FDA (18-22 november 2019):
  - Synchron kon niet aantonen dat de op de locatie in een in-vivo-onderzoek naar de biologische beschikbaarheid of biologische equivalentie gehanteerde analysemethode nauwkeurig en gevoelig genoeg is om de werkelijke concentratie van het werkzame geneesmiddel in het lichaam te meten.
  - In meerdere op de locatie uitgevoerde onderzoeken werden significante farmacokinetische (PK-) gegevensafwijkingen waargenomen.
- Analyse van bij Synchron gegenereerde onderzoeksgegevens (vóór en na GCP-inspectie):
  - meerdere paren proefpersonen met overlappende tijdconcentratieprofielen;
  - verschillende groepen proefpersonen waarbij de T/R-ratio voor C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> of AUC<sub>0-∞</sub>, naast andere parameters, voor de meeste proefpersonen in de subgroepen boven of onder de 1 ligt; of
  - onderzoeksgegevens waarvoor beide bovengenoemde punten van zorg gelden.
- Ontoereikende toelichting van de onderzoeksgegevens door de CRO.

Vergelijkbare bedenkingen werden eerder vastgesteld naar aanleiding van twee EU-inspecties in 2005 en 2009, waarbij de geconstateerde gevallen van niet-naleving destijds als afzonderlijke gevallen werden behandeld en de gegevens uit de desbetreffende onderzoeken werden afgekeurd.

De beschikbare informatie en gegevens doen ernstige twijfels rijzen over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem en de algehele betrouwbaarheid van de bij Synchron gegenereerde gegevens die werden ingediend ter onderbouwing van handelsvergunningen/vergunningaanvragen in de EU-lidstaten.

Tussen 11 en 14 januari 2022 hebben België, Denemarken, Finland, Nederland en Zweden de aangelegenheid daarom krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voorgelegd aan het CHMP en het comité verzocht de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die op basis van relevante, op locaties van Synchron Research Services uitgevoerde proeven door de EU-lidstaten zijn goedgekeurd, alsook op lopende procedures, te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling**

Bij aanvragen voor generieke geneesmiddelen krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG is het concept biologische equivalentie van fundamenteel belang. Het doel van het vaststellen van biologische equivalentie is de equivalentie van de biofarmaceutische kwaliteit van het generieke

---

<sup>1</sup> Meer informatie over de stappen die de FDA heeft ondernomen, waaronder naar Synchron verzonden brieven, is te vinden op de [website van de FDA](#).

geneesmiddel ten opzichte van een referentiegeneesmiddel aan te tonen, teneinde een brug te slaan tussen preklinische proeven en klinische proeven met betrekking tot het referentiegeneesmiddel.

Wanneer de biologische equivalentie niet wordt vastgesteld, kunnen de veiligheid en werkzaamheid van het EU-referentiegeneesmiddel niet naar het generieke geneesmiddel worden geëxtrapoleerd, aangezien de biologische beschikbaarheid van de werkzame stof van het generieke geneesmiddel ten opzichte van die van het referentiegeneesmiddel mogelijk niet binnen aanvaardbare, vooraf vastgestelde grenswaarden ligt. Deze grenswaarden zijn vastgesteld om vergelijkbare in-vivo-prestaties, d.w.z. overeenkomsten in termen van veiligheid en werkzaamheid, te waarborgen. Indien de biologische beschikbaarheid van het generieke middel hoger is dan de vooraf vastgestelde bovengrens, d.w.z. de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, kan dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die hoger dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een toename van de incidentie of ernst van bijwerkingen. Indien de biologische beschikbaarheid van het generieke middel lager is dan de vooraf vastgestelde ondergrens, d.w.z. de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, kan dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die lager dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een geringere werkzaamheid, een vertraging of zelfs het uitblijven van therapeutisch effect.

Bij aanvragen voor hybride geneesmiddelen krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG en voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen krachtens artikel 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG wordt de noodzaak van biologische-equivalentieonderzoeken per geval bepaald. In gevallen waarin het van fundamenteel belang was om aan te tonen dat er sprake is van equivalentie ten opzichte van een referentiegeneesmiddel of ten opzichte van het geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de ingediende wetenschappelijke literatuur, teneinde een brug te slaan tussen preklinische proeven en klinische proeven met betrekking tot het referentiegeneesmiddel of de ingediende wetenschappelijke literatuur, zijn echter dezelfde beginselen van toepassing.

De ernst en de omvang van de vastgestelde bevindingen met betrekking tot de bij Synchron gegenereerde gegevens deden ernstige twijfels rijzen over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem en de algehele betrouwbaarheid van de bij Synchron gegenereerde gegevens die werden ingediend ter onderbouwing van handelsvergunningen/vergunningaanvragen in de EU-lidstaten.

Bij het ontbreken van betrouwbare gegevens die aantonen dat er sprake is van biologische equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel of, waar van toepassing, ten opzichte van het geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat de werkzame stof van het desbetreffende geneesmiddel in de medische praktijk wordt gebruikt, kon de baten-risicoverhouding van de producten waarvoor uitsluitend op basis van bij Synchron Research Services gegenereerde gegevens die waren bedoeld om biologische equivalentie aan te tonen een handelsvergunning is verleend of aangevraagd, niet als positief worden beschouwd, aangezien mogelijke problemen in verband met de veiligheid/verdraagbaarheid of werkzaamheid niet kunnen worden uitgesloten.

Hoewel wordt erkend dat in het verleden bij Synchron Research Services in India uitgevoerde audits of inspecties mogelijk positieve resultaten hebben opgeleverd, worden de vastgestelde bevindingen met betrekking tot de bij Synchron gegenereerde gegevens beschouwd als een weerspiegeling van bredere problemen met betrekking tot de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem en de algehele betrouwbaarheid van alle bij Synchron gegenereerde gegevens, en een beoordeling of audit van onbetrouwbare gegevens kan de punten van zorg niet wegnemen. Hoewel de bevindingen betrekking hebben op het bioanalytische deel van de onderzoeken, kunnen tekortkomingen ten aanzien van andere onderdelen van de onderzoeken (waaronder klinische onderdelen) niet worden uitgesloten, aangezien het niet mogelijk is dergelijke tekortkomingen met behulp van het

kwaliteitsmanagementsysteem te voorkomen en op te sporen. Tevens zij opgemerkt dat het hetzelfde hogere management verantwoordelijk is voor zowel de klinische en als de bioanalytische activiteiten. Door de aard van de problemen kunnen deze tijdens een inspectie moeilijk worden vastgesteld of niet worden opgespoord. Er wordt geoordeeld dat andere op de locatie uitgevoerde inspecties onvoldoende garantie zouden bieden, aangezien ernstige inbreuken op de GCP mogelijk niet werden vastgesteld, ook al was daar mogelijk wel sprake van. Aangezien de door de FDA geuite bedenkingen, in combinatie met waarnemingen tijdens eerdere EU-inspecties op de locatie (inspecties in 2005 en 2009, die leidden tot de afkeuring van de desbetreffende onderzoeken), wijzen op een probleem op systeemniveau bij de CRO in plaats van op geïsoleerde bevindingen/gevallen, kon geen risicoperiode worden vastgesteld. Daarom wordt geoordeeld dat die argumenten niet aantonen dat de genoemde onderzoeken betrouwbaar zijn. Daarnaast is het CHMP van mening dat het ontbreken van signalen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking niet voldoende garantie biedt aangezien niet kon worden aangetoond dat de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking zodanig zijn opgezet dat dergelijke signalen kunnen worden opgespoord. Het CHMP kan redelijkerwijs niet uitsluiten dat kritieke inbreuken op de GCP op de locatie afbreuk hebben gedaan aan de genoemde onderzoeken, en is van oordeel dat de onderzoeken niet betrouwbaar genoeg zijn om de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel te kunnen vaststellen.

Er werden alternatieve gegevens ingediend om de biologische equivalentie van Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiansan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel en Tramadol/Paracetamol Alter ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel aan te tonen. Na beoordeling van het alternatieve onderzoek adviseert het CHMP de handelsvergunningen voor Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel en Tramadol/Paracetamol Alter te handhaven, terwijl met betrekking tot de aanvraag van de handelsvergunning voor Tiansan concludeert dat de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond aan de hand van alternatieve gegevens.

Als belangrijkste bewijs voor de biologische equivalentie van Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb en Torasemida Stada en met betrekking tot de lopende vergunningaanvraag voor Arroxx plus en rosuvastatina/ezetimiba Alter ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel werden alternatieve biologische-equivalentieonderzoeken genoemd en niet de onderzoeken die bij Synchron waren uitgevoerd. Het CHMP heeft na beoordeling van de ingediende informatie oncludeerd dat de bedenkingen in verband met de door Synchron uitgevoerde onderzoeken niet van invloed waren op de baten-risicoverhouding van Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb en Torasemida Stada en geadviseerd de handelsvergunningen te handhaven. Het CHMP heeft eveneens geconcludeerd dat de bedenkingen in verband met de door Synchron uitgevoerde onderzoeken niet van invloed waren op de baten-risicoverhouding van Hydrokortison Orifarm en heeft geadviseerd de handelsvergunning te handhaven. Het CHMP heeft na beoordeling van de ingediende informatie ook geconcludeerd dat de bedenkingen in verband met de door Synchron uitgevoerde onderzoeken niet van invloed waren op de baten-risicoverhouding van Arroxx plus en rosuvastatina/ezetimiba Alter en geadviseerd de beoordeling van deze aanvraag op nationaal niveau voort te zetten.

Er werden resultaten overgelegd van buiten de EU uitgevoerde biologische-equivalentieonderzoeken met niet-EU-referentiemiddelen. Volgens artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG moet de biologische equivalentie ten opzichte van een in de EU toegelaten referentiegeneesmiddel worden vastgesteld. Resultaten van onderzoeken naar biologische equivalentie met niet-EU-referentiegeneesmiddelen kunnen daarom niet worden aanvaard voor het aantonen van genoemde biologische equivalentie.

Aangezien de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel niet is aangetoond of niet is aangetoond dat de werkzame stof van het geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt, kan niet worden geconcludeerd dat is voldaan aan de eisen van artikel 10 of 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG, kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de desbetreffende geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan de baten-risicoverhouding derhalve niet als positief worden beschouwd. Het CHMP is daarom van oordeel dat alle betrokken vergunningaanvragen die niet in de bovenstaande alinea van deze rubriek zijn opgenomen, op dit moment niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring, en heeft geadviseerd de handelsvergunningen voor alle betrokken geneesmiddelen die niet in de bovenstaande alinea van deze rubriek zijn opgenomen te schorsen (de desbetreffende vergunningaanvragen en handelsvergunningen zijn opgenomen in bijlage IB).

Het CHMP adviseert daarom deze handelsvergunningen (bijlage IB) te schorsen tenzij de desbetreffende nationale bevoegde instanties het geneesmiddel van cruciaal belang achten.

Voor een handelsvergunning voor een geneesmiddel dat van cruciaal belang geacht wordt, kan de schorsing in de betrokken EU-lidstaat of -lidstaten worden uitgesteld gedurende een periode van maximaal 24 maanden vanaf het besluit van de Commissie. Mocht(en) de EU-lidstaat of -lidstaten een geneesmiddel in de loop van deze periode niet langer van cruciaal belang achten, dan wordt de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning alsnog van kracht. Voor deze geneesmiddelen die EU-lidstaten van cruciaal belang achten moeten de vergunninghouders binnen twaalf maanden na het besluit van de Commissie een onderzoek naar de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel indienen. Een goedgekeurd geneesmiddel dat in bijlage IB is opgenomen, kan door de EU-lidstaat of -lidstaten van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling van de potentiële onvervulde medische behoefte, rekening houdend met de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de respectieve EU-lidstaat of -lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte.

### **Heronderzoeksprocedure**

Nadat het advies van het CHMP in mei 2022 was aangenomen, verzochten de vergunninghouders AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva en Ratiopharm om een heronderzoek van het advies van het CHMP over de krachtens artikel 31 aan het comité voorgelegde aangelegenheid met betrekking tot Synchron Research Services uit hoofde van artikel 32, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG voor de desbetreffende producten die torasemide bevatten (d.w.z. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ en Torasemide Teva Italia). De vergunninghouders hebben op 18 juli 2022 gedetailleerde gronden van bezwaar tegen de aanbeveling van het CHMP aangevoerd.

### **Discussie van het CHMP over de gronden van bezwaar**

Het CHMP heeft de gedetailleerde gronden zoals deze binnen deze bezwaarprocedure door de vergunninghouders waren ingediend alsook de wetenschappelijke gegevens waarop deze gronden berusten, beoordeeld.

Het CHMP herhaalde dat de vastgestelde bevindingen met betrekking tot de bij Synchron gegenereerde gegevens een weerspiegeling zijn van brede problemen met betrekking tot de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem en de algehele betrouwbaarheid van alle bij Synchron gegenereerde gegevens. Het CHMP blijft van mening dat redelijkerwijs niet kan worden uitgesloten dat kritieke inbreuken op de GCP op de locatie van invloed zijn geweest op de genoemde onderzoeken en is van oordeel dat de onderzoeken niet betrouwbaar genoeg zijn om de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel te kunnen vaststellen. Daarnaast herhaalde het CHMP zijn advies

dat het ontbreken van signalen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking niet voldoende garantie biedt om bij het ontbreken van bewijs voor biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel tot een positieve baten-risicoverhouding te komen, omdat niet kon worden aangetoond dat de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking zodanig zijn opgezet dat dergelijke signalen kunnen worden opgespoord.

Het CHMP was van oordeel dat uit de wetenschappelijke onderbouwing voor het ontbreken van 'incurred sample reanalysis' (ISR) het volgende kan worden opgemaakt:

- Metabole terugconversie is geen probleem bij torasemide, aangezien de metabolieten van torasemide stabiel lijken te zijn en het onwaarschijnlijk is dat de stof tijdens de opslag weer wordt omgezet in de moederstof. In het geval metabolieten tegelijk met het moedergeneesmiddel worden uitgewassen, zou dit vanwege een verschil in moleculair gewicht de detectie van torasemide met behulp van de tandem-massaspectrometriedetector (MS/MS-detector) bovendien niet verstoren. Om diezelfde reden zou gelijktijdig gebruik met ibuprofen niet van invloed zijn geweest op de resultaten, aangezien dat middel een ander moleculair gewicht heeft. Bovendien wezen de gegevens over de stabiliteit op lange termijn niet op een probleem in verband met mogelijke terugconversie. Het CHMP achtte de bioanalytische methode gevoelig genoeg om de analyt en de interne standaard ervan zonder enige interferentie te kunnen detecteren.
- Er zijn aanvaardbare gegevens beschikbaar over herhalingsanalyse (op basis van QC-monsteranalyse).
- Uit een vergelijking van de farmacokinetische gegevens afkomstig uit onderzoek B034601 met gegevens uit de literatuur bleek dat deze vergelijkbaar waren.
- Het 90 %-BI dat werd waargenomen in onderzoek B034601 ligt ruim binnen de grenswaarden van 80-125 % en de kans op een fout-positieve uitkomst als gevolg van ISR-problemen is derhalve laag.

Hoewel er geen ISR-gegevens beschikbaar zijn waarbij in hetzelfde laboratorium dezelfde bioanalytische methode werd gehanteerd, ondersteunen de ingediende gegevens de validiteit van de analysemethode en wordt een fout-positieve uitkomst van dit onderzoek naar de biologische equivalentie derhalve onwaarschijnlijk geacht. Het CHMP achtte het ontbreken van ISR-gegevens voldoende onderbouwd in overeenstemming met punt 1.3 van de vragen en antwoorden inzake klinische farmacologie en farmacokinetiek van het EMA.

Daarnaast werden tijdens de validatie de nauwkeurigheid en precisie binnen en tussen de cycli getest van kwaliteitscontrolemonsters met concentraties van 25, 250, 2500 en 6000 ng/ml torasemide. In principe had voor de nieuw toegevoegde hoge QC-concentratie (d.w.z. 6000 ng/ml) stabiliteit moeten worden aangetoond, maar de gegevens verkregen bij 25, 250 en 2500 ng/ml worden voldoende geacht om de conclusie over stabiliteit te ondersteunen.

Het matrixeffect werd beoordeeld met behulp van matrices van 4 verschillende partijen/donoren. Hoewel de voor de interne standaard genormaliseerde matrixfactor niet werd toegepast, is deze vereiste niet opgenomen in het nieuwe ICH-richtsnoer M10 inzake bioanalytische methodevalidatie (EMA/CHMP/ICH/172948/2019). Het CHMP stemde er daarom mee in dat het matrixeffect voldoende was beoordeeld.

De selectiviteit werd geacht te zijn aangetoond in bewerkte blanco plasmamonsters afkomstig van zes verschillende bronnen in overeenstemming met de vereisten van het EMA-richtsnoer voor bioanalytische methodevalidatie. Er werden geen hemolytische en/of lipemische monsters beoordeeld, maar dit is in dit geval geen vereiste.

De monsters van de proefpersonen werden verkregen in buisjes met EDTA als antistollingsmiddel. Voor de analyse van de onderzoeksmonsters en de methodevalidatie werd hetzelfde menselijke EDTA-plasma gebruikt. Hoewel wordt opgemerkt dat het tegenion niet werd genoemd (bijv. K2 of K3), was het CHMP van oordeel dat het vanuit analytisch oogpunt zeer onwaarschijnlijk is dat het gebruik van K2- in plaats van K3-EDTA (of omgekeerd) van invloed zou zijn op de nauwkeurigheid en precisie of op de stabiliteit van torasemide en werd derhalve geen aanvullende matrix-anticoagulanstest nodig geacht.

Het CHMP merkte op dat de volgende stabiliteitsexperimenten werden uitgevoerd: stabiliteit bij kamertemperatuur, stabiliteit tijdens het proces en stabiliteit bij bewaren van de geëxtraheerde monsters in de koelkast. Uit de resultaten bleek dat torasemide tijdens de verwerking van de monsters bij kamertemperatuur ten minste achtenveertig (48) uur stabiel was. Er kan daarom worden geëxtrapoleerd dat de stabiliteit bij lagere temperaturen gehandhaafd blijft. Uit de resultaten bleek ook dat torasemide tijdens het bewaren in de koelkast ten minste achtenveertig (48) uur stabiel was. Op basis van dit experiment wordt de autosamplerstabiliteit geacht te zijn aangetoond (dezelfde temperatuur als in de koelkast). Er werd geen experiment uitgevoerd met betrekking tot de stabiliteit van de werkoplossing, maar er werd een bereide werkoplossing gebruikt voor het verrijken van kalibratie- en kwaliteitscontrolemonsters.

Over het geheel genomen concludeerde het CHMP dat de analysemethode van onderzoek B034601 gevoelig, nauwkeurig en precies genoeg is voor de analyse van torasemide in plasma.

Het CHMP merkte op dat de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van Torasemid AL en Torasemid STADA (respectievelijk Aliud Pharma GmbH en Stadapharm GmbH) ook naar onderzoek B034601 hadden verwezen als alternatief bewijs van biologische equivalentie. Dit in overweging nemende zijn de bovenstaande overwegingen voor onderzoek B034601 ook van toepassing op deze handelsvergunningen.

Het CHMP merkte verder op dat ten tijde van de oorspronkelijke goedkeuring van deze geneesmiddelen op basis van de in het Synchron-onderzoek gebruikte partij van 10 mg werd besloten af te zien van een verder onderzoek naar de biologische equivalentie voor de sterkte van 5 mg. In het Synchron-onderzoek werd dezelfde partij van 10 mg gebruikt als in onderzoek B034601; de resultaten van het laatstgenoemde onderzoek kunnen daarom worden geëxtrapoleerd naar de sterkte van 5 mg.

Samenvattend kan worden gesteld dat het CHMP na beoordeling van het alternatieve onderzoek B034601 van oordeel was dat het de biologische equivalentie onderbouwt van de producten die torasemide bevatten, d.w.z. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL en Torasemid STADA, ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel of, voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen, ten opzichte van het geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de wetenschappelijke literatuur.

Het CHMP nam ook kennis van de verdere gronden van bezwaar die door de vergunninghouders zijn aangevoerd en die in de bovenstaande rubriek onder punt 1 en 3 zijn samengevat, maar gezien de niet-wetenschappelijke aard ervan en de bovenstaande conclusie, zijn deze niet langer relevant en worden ze daarom hier niet behandeld.

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens, waaronder de informatie die tijdens de oorspronkelijke beoordelingsprocedure werd ingediend en de gedetailleerde gronden van bezwaar die de vergunninghouders hebben aangevoerd, adviseert het CHMP de handelsvergunningen voor Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL en Torasemid STADA te handhaven.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG gevolgd voor handelsvergunningen en vergunningaanvragen voor geneesmiddelen waarvoor de klinische en/of bio-analytische onderdelen van de biologische-equivalentieonderzoeken bij Synchron Research Services, een organisatie voor contractonderzoek (CRO) gevestigd in Ahmedabad, Gujarat (India), werden uitgevoerd sinds de vestiging van de locatie onder de naam Synchron Research Services;
- het CHMP heeft de beschikbare gegevens en informatie die schriftelijk en in een mondelinge toelichting door de aanvragers en houders van een handelsvergunning waren verstrekt, alsook de door Synchron Research Services verstrekte informatie, beoordeeld. Het CHMP was van oordeel dat Synchron Research Services geen nieuwe informatie heeft verstrekt die heeft geleid tot een wijziging van de conclusies in de kennisgevingen voor deze procedure;
- het CHMP heeft ook de door de vergunninghouders schriftelijk ingediende gronden van bezwaar bestudeerd;
- het CHMP concludeerde dat er voor de handelsvergunningen en vergunningaanvragen genoemd in bijlage IA alternatieve gegevens beschikbaar waren om de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen of om aan te tonen dat de werkzame stof van het geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt;
- het Comité concludeerde dat de gegevens ter onderbouwing van de handelsvergunning/vergunningaanvraag onjuist zijn en dat de baten-risicoverhouding niet gunstig geacht wordt voor:
  - goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor alternatieve biologische equivalentiegegevens of een onderbouwing werden ingediend maar die door het CHMP als ontoereikend werden beschouwd om de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen of, voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen, ten opzichte van het geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de wetenschappelijke literatuur, of waarvoor geen alternatieve biologische equivalentiegegevens of een onderbouwing werden ingediend (bijlage IB);
  - vergunningaanvragen waarvoor geen alternatieve biologische equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend (bijlage IB);

concludeert het CHMP in overeenstemming met de artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG dat:

- a. handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld of waarvoor is aangetoond dat de werkzame stof van het geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt (bijlage IA), dienen te worden gehandhaafd, aangezien de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen gunstig geacht wordt;
- b. de biologische equivalentie van Tiansan ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld en de beoordeling van de biologische equivalentie door de desbetreffende nationale bevoegde instanties kan worden voortgezet voor Arrox plus en rosuvastatina/ezetimiba Alter, vermeld in bijlage IA;
- c. handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen biologische equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die door het CHMP ontoereikend werden geacht om de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel/geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de wetenschappelijke



literatuur (bijlage IB) vast te stellen, dienen te worden geschorst, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG niet gunstig geacht wordt;

om de schorsing van de handelsvergunningen op te heffen moeten de vergunninghouders op basis van relevante gegevens bewijs overleggen dat de biologische equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond in overeenstemming met de vereisten van artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG (bijv. gegevens van een onderzoek naar de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel) of, indien van toepassing voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen, de biologische equivalentie ten opzichte van het geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de wetenschappelijke literatuur is aangetoond;

sommige van deze goedgekeurde geneesmiddelen kunnen door de afzonderlijke EU-lidstaten van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling van de potentiële on vervulde medische behoefte, daarbij de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de respectieve EU-lidstaat of -lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte in aanmerking nemende. Wanneer de desbetreffende nationale bevoegde instanties van de EU-lidstaten op basis van deze criteria van oordeel zijn dat een geneesmiddel van cruciaal belang is, kan de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning(en) worden uitgesteld gedurende de periode dat het geneesmiddel van cruciaal belang geacht wordt. Deze periode van uitstel mag niet langer zijn dan 24 maanden vanaf het besluit van de Commissie. Mocht(en) de EU-lidstaat of -lidstaten een geneesmiddel in de loop van deze periode niet langer van cruciaal belang achten, dan wordt de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning(en) alsnog van kracht. Voor deze geneesmiddelen die EU-lidstaten van cruciaal belang achten moeten de vergunninghouders binnen twaalf maanden na het besluit van de Commissie een onderzoek naar de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel/geneesmiddel waarnaar wordt verwezen in de wetenschappelijke literatuur indienen;

- d. vergunningaanvragen waarvoor geen biologische equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die door het CHMP ontoereikend werden geacht om de biologische equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB), voldoen niet aan de criteria voor goedkeuring, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 26 van Richtlijn 2001/83/EG niet gunstig geacht wordt.