

Vedlegg II
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

USAs Food and Drug Administration (FDA) konkluderte nylig med at alle kliniske og bioanalytiske studier utført av Synchron Research Services, en klinisk forskningsorganisasjon (CRO) som ligger i Ahmedabad, Gujarat, India, «ikke var akseptable på grunn av bekymringer om dataintegritet» og at «studiene må gjentas» som følge av at inspeksjoner og analyser av studiedata indikerte at selskapet var «ansvarlig for opprettelsen av falske data» og at alle studier utført ved denne forskningsorganisasjon derfor var «uakseptable»¹. Mer konkret er FDAs anbefaling basert på en kombinasjon av følgende:

- Utfall av FDAs inspeksjon av god klinisk utprøvningspraksis (18.–22. november 2019):
 - Forskningsorganisasjonen klarte ikke å demonstrere at den analytiske metoden som ble brukt i en biotilgjengelighets- eller bioekvivalensstudie in vivo, er nøyaktig og tilstrekkelig følsom til å måle den faktiske konsentrasjonen av virkestoffet i kroppen.
 - Signifikante avvik i farmakokinetiske data ble observert på tvers av flere studier utført på stedet.
- Analyse av studiedata generert ved Synchron (før og etter GCP-inspeksjonen):
 - flere forsøkspersoner med overlappende tids-/konsentrasjonsprofiler
 - tydelige grupper med forsøkspersoner hvor test/referanseforholdet for C_{max}, AUC_{0-t} eller AUC_{0-∞}, blant andre parametere, er over eller under 1 for de fleste forsøkspersoner i undergruppene eller
 - studiedata som viser begge de ovennevnte bekymringene.
- Mangel på tilstrekkelige svar fra forskningsorganisasjonen som forklarer studiedata og observasjoner.

Lignende bekymringer har tidligere blitt identifisert etter to EU-inspeksjoner i 2005 og 2009, som på dette tidspunktet ble behandlet som isolerte tilfeller av manglende samsvar, og data fra de aktuelle studiene ble avvist.

Den tilgjengelige informasjonen og dataene vekker alvorlige bekymringer med hensyn til kvalitetsstyringssystemets egnethet og den generelle påliteligheten til data generert av Synchron og innsendt for å understøtte søknader om markedsføringstillatelse i EUs medlemsstater.

Mellom 11. og 14. januar 2022 utløste derfor Belgia, Danmark, Finland, Nederland og Sverige en henvisning i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF, og ba Komiteen for legemidler til mennesker (CHMP) om å vurdere virkningen av de ovennevnte bekymringene på nytte-/risikoforholdet til legemidler som er autorisert av EU-medlemsstatene på grunnlag av relevante utprøvinger utført ved Synchron Research Services' anlegg, samt pågående prosedyrer. Det ble også satt spørsmål ved hvorvidt de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres, suspenderes eller tilbakekalles.

Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

Med hensyn til søknader om markedsføringstillatelse for generiske legemidler jf. artikkel 10 nr. 1 i direktiv 2001/83/EF er prinsippet om bioekvivalens grunnleggende. Formålet med å etablere bioekvivalens er å påvise ekvivalens når det gjelder biofarmasøytiske egenskaper mellom det generiske legemidlet og et referanselegemiddel for å muliggjøre en kobling til prekliniske tester og kliniske utprøvinger knyttet til referanselegemidlet.

¹ Ytterligere informasjon om FDAs handlinger, inkludert brev sendt til Synchron, er tilgjengelig på [FDAs nettsted](#).

Der bioekvivalens ikke er påvist, kan sikkerhet og effekt ikke ekstrapoleres fra referanselegemidlet til det generiske legemidlet, ettersom det kan hende at biotilgjengeligheten til virkestoffet i begge legemidlene ikke er innenfor akseptable forhåndsdefinerte grenser. Disse grensene er satt for å sikre sammenlignbar effekt *in vivo*, dvs. likhet når det gjelder sikkerhet og effekt. Hvis biotilgjengeligheten til det generiske produktet er høyere enn den forhåndsdefinerte øvre grensen, dvs. høyere enn biotilgjengeligheten til referanselegemidlet, kan dette føre til en høyere eksponering for virkestoffet enn tiltenkt, noe som potensielt kan resultere i en økt forekomst av eller mer alvorlige bivirkninger. Hvis biotilgjengeligheten til det generiske produktet er lavere enn den forhåndsdefinerte nedre grensen, dvs. lavere enn biotilgjengeligheten til referanselegemidlet, kan dette føre til en lavere eksponering for virkestoffet enn tiltenkt, noe som potensielt kan resultere i redusert effekt, forsinkelse eller til og manglende terapeutisk effekt.

I søknader om hybride legemidler jf. artikkel 10 nr. 3 i direktiv 2001/83/EF og for legemidler med veletablert bruk jf. artikkel 10a i direktiv 2001/83/EF, avgjøres behovet for bioekvivalensstudier i henhold til hvert enkelt tilfelle. Dersom det imidlertid var grunnleggende å demonstrere ekvivalens med et referanselegemiddel eller et legemiddel som det henvises til i innsendt vitenskapelig dokumentasjon for å muliggjøre en kobling mellom prekliniske studier og kliniske utprøvinger knyttet til referanselegemidlet eller den innsendte vitenskapelige dokumentasjonen, gjelder de samme prinsippene.

Alvorligheten og omfanget av de identifiserte funnene relatert til data generert ved Synchron, har reist alvorlige bekymringer med hensyn til kvalitetsstyringssystemets egnethet og den generelle påliteligheten til data generert av Synchron og innsendt for å understøtte (søknader om) markedsføringstillatelse i EUs medlemsstater.

I fravær av pålitelige data som demonstrerer bioekvivalens med referanselegemidlet eller legemidlet som det refereres til i den vitenskapelige dokumentasjonen under påvisning av at virkestoffet i det berørte legemidlet har veletablert medisinsk bruk, kan nytte-/risikoforholdet for produktene som enten er godkjente eller søker en markedsføringstillatelse basert utelukkende på bioekvivalensdata generert ved Synchron Research Services, ikke anses som positivt, da problemer knyttet til sikkerhet/toleranse eller effektivitet ikke kan utelukkes.

Det erkjennes at tidligere revisjoner eller inspeksjoner utført ved Synchron Research Services, India, kan ha hatt positive resultater, funnene som er identifisert i tilknytning til data generert ved Synchron anses imidlertid for å gjenspeile et bredt problem med hensyn til kvalitetsstyringssystemets egnethet og den generelle påliteligheten til data generert av Synchron, og ingen gjennomgang eller revisjon av upålitelige data kan brukes til å ta fatt på bekymringene. På bakgrunn av kvalitetsstyringssystemets manglende evne til å forhindre og oppdage hendelser, kan feil i andre områder av studiene (inkludert kliniske deler) ikke utelukkes, selv om funnene relaterer seg til den bioanalytiske delen av studiene. Det bør også bemerkes at en øvre ledelse er felles for kliniske og bioanalytiske aktiviteter. På grunn av deres natur er disse problemene enten vanskelige å identifisere eller umulig å oppdage under en inspeksjon. Det anses at enhver annen inspeksjon av anlegget ikke ville gi tilstrekkelig bekreftelse, siden mulige brudd på god klinisk utprøvningspraksis mest sannsynlig ikke ville bli oppdaget, selv om de er til stede. Tatt i betraktning at bekymringene som er reist av FDA, i samband med tidligere observasjoner under EU-inspeksjoner av anlegget (inspeksjoner i 2005 og 2009, som førte til en avvisning av de gjeldende studiene), peker på et problem i forskningsorganisasjonens system snarere enn isolerte funn/tilfeller. En risikoperiode kunne ikke defineres. Det anses derfor at disse argumentene ikke demonstrerer at de nevnte studiene er pålitelige. I tillegg er CHMP av den oppfatning at den manglende signalpåvisningen knyttet til legemiddelovervåking ikke gir tilstrekkelig sikkerhet, ettersom det ikke er fastslått at det eksisterende legemiddelovervåkingssystemet er utformet for å oppdage slike signaler. CHMP kan uten rimelig tvil ikke utelukke at kritiske brudd på god

klinisk utprøvningspraksis på stedet har påvirket de nevnte studiene og er av den oppfatning at studiene ikke er pålitelige for å etablere bioekvivalens med referanselegemidlet.

Alternative data ble sendt inn for å demonstrere bioekvivalensen til Almiden, Amlodipin Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel og Tramadol/Paracetamol Alter med referanselegemidlet. Etter å ha vurdert den alternative studien, anbefaler CHMP å opprettholde markedsføringstillatelsene for Almiden, Amlodipin Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel og Tramadol/Paracetamol Alter. Med hensyn til søknaden om markedsføringstillatelse for Tiancesan, konkluderer CHMP at bioekvivalens er påvist i forhold til referanselegemidlet ved bruk av alternative data.

Alternative bioekvivalensstudier ble referert til som nøkkelbevis for å demonstrere bioekvivalensen til Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb og Torasemida Stada, og for den pågående søknaden om markedsføringstillatelse for ArroX plus og rosuvastatina/ezetimiba Alter, i forhold til referanselegemidlet, og ikke studiene utført ved Synchron. Etter å ha vurdert det innsendte informasjonen, konkluderte CHMP at nytte-/risikoforholdet til Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb og Torasemida Stada ikke ble påvirket av bekymringene knyttet til studiene utført av Synchron og anbefalte opprettholdelse av markedsføringstillatelsene. På samme måte konkluderte CHMP med at nytte-/risikoforholdet for Hydrokortison Orifarm ikke ble påvirket av bekymringene knyttet til studiene utført av Synchron, og anbefalte opprettholdelse av markedsføringstillatelsen. Etter å ha vurdert den innsendte informasjonen, konkluderte CHMP også at nytte-/risikoforholdet til ArroX plus og rosuvastatina/ezetimiba Alter ikke ble påvirket av bekymringene knyttet til studiene utført av Synchron og anbefalte en fortsatt evalueringen av denne søknaden på nasjonalt nivå.

Resultater fra bioekvivalensstudier utført utenfor EU, med referanselegemidler fra utenfor EU, ble gitt. I henhold til artikkel 10 i direktiv 2001/83/EF må bioekvivalens påvises i forhold til referanselegemidlet. Resultater fra bioekvivalensstudier med referanselegemidler fra utenfor EU, kan derfor ikke aksepteres for å demonstrere nevnte bioekvivalens.

Hvis bioekvivalens med referanselegemidlet ikke kan påvises, eller hvis det ikke kan påvises at virkestoffet i legemidlet har vært i veletablert medisinsk bruk, vil kravene i artikkel 10 eller 10a i Direktiv 2001/83/EF ikke anses oppfylt. Dette betyr at effektiviteten og sikkerheten til de aktuelle legemidlene kan ikke fastslås og nytte-/risikoforholdet derfor ikke kan anses som positivt. CHMP vurderer derfor at alle berørte søknader om markedsføringstillatelser, som ikke er oppført i punktet ovenfor i dette avsnittet, for øyeblikket ikke oppfyller kriteriene for godkjenning og anbefaler suspensjon av markedsføringstillatelsene for legemidlene som ikke er oppført i punktet ovenfor i dette avsnittet (berørte søknader om markedsføringstillatelser og markedsføringstillatelser er oppført i vedlegg IB).

Komiteen anbefaler at disse markedsføringstillatelsene (vedlegg IB) suspenderes med mindre legemidlet anses som kritisk av relevante nasjonale kompetente myndigheter.

Når det gjelder markedsføringstillatelsen for et legemiddel som anses som kritisk viktig, kan suspensjonen etter beslutning fra Kommisjonen utsettes i den eller de relevante EU-medlemsstatene i en periode som ikke skal overstige 24 måneder. Dersom EU-medlemsstatene i løpet av denne perioden vurderer at et legemiddel ikke lenger er kritisk viktig, skal suspensjonen av den berørte markedsføringstillatelsen gjelde. Når det gjelder disse legemidlene som anses som kritisk viktige av EU-medlemsstatene, skal innehaverne av markedsføringstillatelsen sende inn en bioekvivalensstudie i forhold til referanselegemidlet innen 12 måneder etter Kommisjonens beslutning. Et godkjent legemiddel oppført i vedlegg IB kan anses som kritisk viktig av EU-medlemsstaten(e) basert på

evaluering av et potensielt udekket medisinsk behov, tilgjengelighet av egnede alternative legemidler i de respektive EU-medlemsstatene og eventuelt den spesifikke sykdommen som skal behandles.

Revurderingsprosedyre

Etter vedtakelsen av CHMPs uttalelse i mai 2022, ba innehaverne av markedsføringstillatelsene AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva and Ratiopharm om en revurdering av CHMPs uttalelse jf. artikkel 31 for henvisning til Synchron Research Services i henhold til artikkel 32 nr. 4 i direktiv 2001/83/EF for deres berørte torasemid-holdige produkter (dvs. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ og Torasemide Teva Italia). Detaljerte begrunnelser for anmodning om revurdering av CHMPs anbefaling ble sendt inn av innehaverne av markedsføringstillatelsene 18. juli 2022.

CHMPs konklusjoner om begrunnelse for revurdering

I denne prosedyren for revurdering evaluerte CHMP de detaljerte begrunnelsene som var fremlagt av innehaverne av markedsføringstillatelsene samt de vitenskapelige dataene som ligger til grunn for disse begrunnelsene.

CHMP gjentok at funnene identifisert i forhold til data generert ved Synchron gjenspeiler et bredt problem med hensyn til kvalitetsstyringssystemets egnethet og den generelle påliteligheten til data generert av Synchron. CHMP fastholdt at det uten rimelig tvil ikke kan utelukke at kritiske brudd på god klinisk utprøvningspraksis på stedet har påvirket de nevnte studiene og er av den oppfatning at studiene ikke er pålitelige for å etablere bioekvivalens med referanselegemidlet. I tillegg gjentok CHMP deres oppfatning om at den manglende signalpåvisningen knyttet til legemiddelovervåking ikke gir tilstrekkelig grunnlag for å konkludere et positivt nytte-/risikoforhold i fravær av påvisning av bioekvivalens med referanselegemidlet; ettersom det ikke er fastslått at det eksisterende legemiddelovervåkingssystemet er utformet for å oppdage slike signaler.

CHMP vurderte at den vitenskapelige begrunnelsen for manglende reanalyser av prøver (ISR) støttet følgende:

- Omvendt metabolsk konvertering er ikke et problem for torasemid da metabolittene til torasemid ser ut til å være stabile og en konvertering tilbake til utgangsstoffet er usannsynlig under lagring. På grunn av forskjellen i molekylvekt, i tilfelle metabolitter skilles ut samtidig med moderlegemidlet, vil det dessuten ikke forstyrre påvisningen av torasemid ved tandem massespektrometri (MS/MS). Av samme årsak ville en samtidig medisinerings med ibuprofen ikke ha påvirket resultatene, grunnet forskjellig molekylvekt. I tillegg indikerte ikke langsiktige stabilitetsdata et problem med mulig omvendt konvertering. CHMP vurderte den bioanalytiske metoden som tilstrekkelig sensitiv til å kunne påvise analytten og dens interne standard uten forstyrrelser.
- Akseptable data om gjentatte analyser (basert på prøveanalyser i forbindelse med kvalitetskontroller) er tilgjengelig.
- Sammenligning av farmakokinetiske data fra B034601-studien med litteratordata, viste at disse var sammenlignbare.
- KI på 90 % observert i studie B034601 er godt innenfor grensene på 80–125 %, og derfor er sannsynligheten for et falskt positivt utfall på grunn av manglende reanalyser av prøver (ISR) lavt.

Selv om ingen reanalyse-data (ISR) er tilgjengelige ved bruk av samme bioanalytiske metode i samme laboratorium, støtter dataene validiteten til analysemetoden, og et falskt positivt resultat av denne bioekvivalensstudien anses som usannsynlig. CHMP vurderte mangelen på reanalyse-data (ISR) som tilstrekkelig begrunnet i tråd med punkt 1.3 i EMAs ofte spurte spørsmål om klinisk farmakologi og farmakokinetikk.

I tillegg ble repeterbarheten innen og mellom serie testet i en kvalitetskontroll av torasemid med prøvekonsentrasjoner ved 25, 250, 2500 og 6000 ng/ml under validering. I prinsippet burde det vært påvist stabilitet i forbindelse med nylig tilført kvalitetskontroll med høy konsentrasjon (dvs. 6000 ng/ml), data innhentet ved 25, 250 og 2500 ng/ml anses imidlertid som tilstrekkelige for å støtte konklusjonen om stabilitet.

Matriseeffekten ble evaluert ved bruk av matriser fra 4 forskjellige LOT/donorere. Selv om internstandard-normalisert matriksfaktor ikke ble brukt, inkluderer den nye retningslinjer ICH M10 for metodevalidering ved biologisk analyse (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) ikke dette kravet. CHMP var derfor enig i at matriseeffekten var tilstrekkelig evaluert.

Selektivitet ble ansett som demonstrert i behandlede blanke plasmaprøver fra 6 forskjellige kilder i samsvar med kravene i EMAs retningslinjer for metodevalidering ved biologisk analyse. Hemolyserte og/eller lipemiske prøver ble ikke evaluert, men dette er ikke et krav i dette tilfellet.

Det ble innhentet prøver fra forsøkspersoner i rør med EDTA som antikoagulant. Det samme EDTA-plasmaet ble brukt for både analyse av studieprøver og metodevalidering. Selv om det bemerkes at mot-ionet ikke ble nevnt (f.eks. K2 eller K3), vurderte CHMP at det fra et analytisk perspektiv er svært usannsynlig at bruk av K2 i stedet for K3-EDTA (eller omvendt) ville ha en innvirkning på repeterbarheten, eller stabiliteten til torasemid, og derfor ble ingen ytterligere matriseprøve med antikoagulant ansett som nødvendig.

CHMP bemerket at følgende stabilitetsforsøk ble utført: stabilitet ved romtemperatur, prosessstabilitet og lagringsstabilitet for ekstraherte prøver i kjøleskap. Resultatene demonstrerte at torasemid var stabilt i minst førtiåtte (48) timer under prøvebehandling ved romtemperatur, og det kan av den grunn ekstrapoleres at stabiliteten opprettholdes ved kaldere temperaturer. Resultatene demonstrerte også at torasemid var stabil i minst førtiåtte (48) timer under lagring i kjøleskap. Basert på dette eksperimentet anses stabilitet i autosampler som påvist (samme temperatur som kjøleskapet). Det ble ikke utført et stabilitetsforsøk på bruksløsningen, klargjorte bruksløsninger ble imidlertid brukt til «spiking» av kontrollprøver for kalibrering og kvalitet.

Samlet sett konkluderte CHMP med at analysemetoden i studie B034601 var tilstrekkelig følsom, nøyaktig og presis for analyse av torasemid i plasma.

CHMP bemerket at innehaverne av markedsføringstillatelsene til Torasemid AL og Torasemid STADA (henholdsvis Aliud Pharma GmbH og Stadapharm GmbH) også hadde referert til studie B034601 som alternativt bevis på bioekvivalens. Når dette tas i betraktning, gjelder den ovennevnte vurderingen av studie B034601 også for disse markedsføringstillatelsene.

CHMP bemerket videre at krav om en ytterligere bioekvivalensstudie for 5 mg ble frafalt på tidspunktet for den første godkjenningen av disse legemidlene, på bakgrunn av 10 mg-partiet som ble brukt i Synchron-studien. Det samme 10 mg-partiet ble brukt både i Synchron-studien og i B034601-studien, derfor kan resultatene fra sistnevnte studie ekstrapoleres til 5 mg styrke.

Etter å ha vurdert den alternative B034601-studien, konkluderte CHMP med at de støtter bioekvivalensen til de torasemid-holdige produktene Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL og Torasemid STADA i forhold til

referanselegemidlet eller legemidlet referert til i den vitenskapelige dokumentasjonen når det gjelder legemidler med dokumentert veletablert medisinsk bruk.

CHMP bemerket også de ytterligere grunnene for revurdering som ble fremlagt av innehaverne av markedsføringstillatelsen, og er oppsummert under punkt 1 og 3 i det ovenstående avsnittet. I lys av deres ikke-vitenskapelige natur og den ovenstående konklusjonen, er disse ikke lenger relevante og derfor ikke drøftet her.

På bakgrunn av alle tilgjengelige data, inkludert informasjon som ble sendt inn i forbindelse med den første søknaden om markedsføringstillatelse samt de detaljerte begrunnelsene for en revurdering fremsatt av innehaverne av markedsføringstillatelsen, anbefaler CHMP at markedsføringstillatelsene for Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemid, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL og Torasemid STADA opprettholdes.

Begrunnelse for CHMPs uttalelse

Begrunnelsene er følgende:

- CHMP vurderte prosedyren i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF for markedsføringstillatelser og søknader om markedsføringstillatelser for legemidler der kliniske og/eller bioanalytiske deler av bioekvivalensstudiene ble utført ved Synchron Research Services, en klinisk forskningsorganisasjon (CRO) som ligger i Ahmedabad, Gujarat, India, siden etableringen av anlegget under navnet Synchron Research Services.
- CHMP gjennomgikk tilgjengelige data og informasjon, både i skriftlig og muntlig form, fra innehaverne av markedsføringstillatelsene og søkerne, samt informasjon gitt av Synchron Research Services. CHMPs vurdering er at Synchron Research Services ikke la frem noen ny informasjon som endret konklusjonene i kunngjøringen om denne prosedyren.
- CHMP vurderte også de skriftlige begrunnelsene for en revurdering som ble fremlagt av innehaverne av markedsføringstillatelsene.
- Når det gjelder markedsføringstillatelsene og søknadene om markedsføringstillatelser referert til i vedlegg IA, konkluderte CHMP at det eksisterte tilstrekkelig alternative data for å fastslå bioekvivalens med referanselegemidlet, eller for å dokumentere at virkestoffet som inngår i legemidlet har hatt veletablert medisinsk bruk.
- Komiteen konkluderte med at opplysningene som støtter markedsføringstillatelsen / søknaden om markedsføringstillatelse er feil og at nytte-/risikoforholdet ikke anses som positivt når det gjelder:
 - Godkjente legemidler som det ble fremlagt alternative bioekvivalensdata eller en begrunnelse for, men som CHMP anser som utilstrekkelige for påvisning av bioekvivalens med referanselegemidlet, eller, når det gjelder legemidler med dokumentert veletablert medisinsk bruk, med legemidlet som er henvist til i den vitenskapelig dokumentasjon, eller som ingen alternative bioekvivalensdata eller begrunnelse ble sendt inn for (vedlegg IB).
 - Søknader om markedsføringstillatelse der det ikke er sendt inn alternative bioekvivalensdata eller begrunnelse (vedlegg IB).

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

- a. Det anbefales at markedsføringstillatelsene for legemidler med påvist bioekvivalens i forhold til referanselegemidlet eller som har dokumentert at virkestoffet som inngår i legemidlet har hatt veletablert medisinsk bruk (vedlegg IA) opprettholdes, ettersom nytte-/risikoforholdet for disse markedsføringstillatelsene anses som positivt.

- b. Bioekvivalens i forhold til referanselegemidlet er etablert for Tiansan og kan fortsatt vurderes av relevante nasjonale kompetente myndigheter for ArroX plus og rosuvastatina/ezetimiba Alter oppført i vedlegg IA.
- c. Det anbefales at markedsføringstillatelsene for legemidler for hvilke bioekvivalensdata eller begrunnelse ikke ble fremlagt eller av CHMP ble ansett som utilstrekkelig for påvisning av bioekvivalens med referanselegemidlet / legemidlet referert til i den vitenskapelige dokumentasjonen (vedlegg IB) suspenderes, da opplysningene som støtter markedsføringstillatelsene er feil og nytte-/risikoforholdet for disse markedsføringstillatelsene ikke anses som positiv i samsvar med artikkel 116 i direktiv 2001/83/EF.

For at suspensjonen av markedsføringstillatelsene skal oppheves, skal innehaverne av markedsføringstillatelsene fremlegge bevis på at bioekvivalens med referanselegemidlet er påvist, basert på relevante data og i samsvar med kravene i artikkel 10 i direktiv 2001/83/EF (f.eks. en bioekvivalensstudie utført i forhold til referanselegemidlet) eller, når det gjelder legemidler med dokumentert veletablert medisinsk bruk, bioekvivalens med legemidlet som er referert til i den vitenskapelig dokumentasjonen.

Det kan hende at noen av disse godkjente legemidlene ansees som kritisk viktige i de enkelte EU-medlemsstatene med hensyn til et potensielt udekket medisinsk behov, tilgjengelighet av egnede alternative legemidler i de respektive EU-medlemsstaten(e) og eventuelt den spesifikke sykdommen som skal behandles. Hvis relevante nasjonale kompetente myndighetene i disse EU-medlemsstatene anser et legemiddel for å være kritisk viktig på grunnlag av disse kriteriene, kan suspensjonen av den gjeldende markedsføringstillatelsen utsettes i den perioden som legemidlet anses som kritisk viktig. Denne suspensjonen av perioden skal ikke overstige 24 måneder fra Kommisjonens beslutning. Dersom EU-medlemsstaten(e) i løpet av denne perioden vurderer at et legemiddel ikke lenger er kritisk viktig, skal suspensjonen av de(n)berørte markedsføringstillatelsen(e) gjelde. Når det gjelder disse legemidlene som anses som kritisk viktige av EU-medlemsstaten(e), skal innehaverne av markedsføringstillatelsen sende inn en bioekvivalensstudie i forhold til referanselegemidlet / legemidlet referert til i den vitenskapelige dokumentasjonen (vedlegg IB) innen 12 måneder etter Kommisjonens beslutning.

- d. Søknader om markedsføringstillatelse for legemidler for hvilke bioekvivalensdata eller begrunnelse ikke ble fremlagt eller CHMP anså som utilstrekkelig for påvisning av bioekvivalens med referanselegemidlet (vedlegg IB), oppfyller ikke kravene for markedsføringstillatelse, da opplysningene som støtter markedsføringstillatelsene er feil og nytte-/risikoforholdet for disse markedsføringstillatelsene ikke anses som positivt i samsvar med artikkel 26 i direktiv 2001/83/EF.