

Viðauki II
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

Spænska lyfja- og lækningatækjastofnunin (AEMPS) framkvæmdi fjareftirlit með góðum klínískum starfsháttum (GCP) á lífjafngildi (BE) aðstöðu í Synapse Labs Pvt. Ltd. (hér eftir nefnt Synapse), samningsrannsóknarstofnuninni (CRO) staðsett á Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune — 411014, Maharashtra (India) og Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India).

Niðurstöðurnar, sem greint var frá við skoðunina, leiddu í ljós alvarlegar efasemdir um réttmæti og áreiðanleika gagna úr BE-rannsóknum (klínískum og lífgreiningaraðferðum) sem framkvæmdar voru á rannsóknarstofnuninni. Skoðaðar voru rannsóknir á tímabilinu 2009–2019 og Synapse gæðastjórnunarkerfið (QMS) á árunum 2009–2022. Fimm (5) mikilvæg frávik (CF) og eitt (1) meiriháttar frávik komu í ljós:

- Rannsóknarstofnunin gat ekki sýnt fram á að tölvukerfi/lífgreining og gagnastjórnun væru fullnægjandi til að tryggja heilindi lífgreinandi og klínískra gagna. Á heildina litið, fram til 2023, skorti rannsóknarstofnunina traustar ráðstafanir, verklagsreglur og eftirlit með heilindi gagna sem aflað var (4 SF).
- Marktæk lyfjahvarfafrávik komu fram í yfir 20 rannsóknum sem gerðar voru á árunum 2013 til 2018 (þ.e. mörg pör af einstaklingum með tímaþéttni í plasma sem skarast). Þessi staðreynd, þar sem engin önnur viðunandi réttlætning væri fyrir hendi, myndi teljast í samræmi við tvítekningu sniðs (1 CF).
- Heimildargögn fyrir klínískar og lífgreiningarrannsóknir voru ekki skýrar og ótvíræðar (1 meiriháttar niðurstaða).
- Rannsóknarstofnunin staðfesti flest frávikin sem komu í ljós. Ekki var greint frá verulegum ágreiningi eða staðreyndavillum. Rannsóknarstofnuninni tókst ekki að útiloka mögulega vísitandi rangfærslu á gögnum, sem einnig er talið geta komið í veg fyrir gæðastjórnunarkerfi rannsóknastofnunarinnar og rannsóknum sem rannsóknarstofnunin hefur framkvæmt vegna eftirlitsins.

Vegna þess hve niðurstöðurnar eru þverlægar og kerfisbundnar yfir nokkurra ára tímabil, þar sem gæðastjórnunarkerfið hefur einnig verið í hættu, eru þær taldar hafa bein áhrif á samræmi við góða klíníska starfshætti og áreiðanleika gagna, sem myndi vekja alvarlegar efasemdir um ásættanlegt bæði greiningar- og klínískra gagna sem Synapse býr til.

Þann 27. júní 2023 lagði Spánn fram tilvísun samkvæmt 31. gr. tilskipunar 2001/83/EB og fóru fram á það við CHMP að meta áhrif ofangreindra áhyggjuefna á ávinnings-áhættuhlutfallið af þeim lyfjum sem hafa verið leyfð af aðildarríkjum á grundvelli rannsókna sem gerðar hafa verið á Synapse stöðvum, sem og vegna yfirstandi aðgerða, og fóru fram á að gefin út tilmæli um hvort viðhalda eigi viðkomandi markaðsleyfum, breyta þeim, svipta eða afturkalla.

Almenn samantekt á vísindalegu mati

Alvarleiki og umfang niðurstaðna sem komu fram í framhaldi af skoðuninni sem framkvæmd var af AEMPS í nóvember 2020 og 2022 í tengslum við gögn sem mynduð voru hjá Synapse, bentu til þess að gæðastjórnunarkerfið væri í hættu og vekur alvarlegar efasemdir um réttmæti og áreiðanleika gögn BE rannsókna (klínískur og lífgreiningarhluti) sem gerðar voru hjá rannsóknarstofnuninni.

Til að sýna fram á jákvætt samband milli ávinnings og áhættu af viðkomandi lyfjum var markaðsleyfishöfum (MAH) og umsækjendum þeirra vara sem þessi málsmeðferð varðar boðið að tjá sig um áhrif alvarlegra áhyggjuefna sem komu fram í tengslum við hæfi lyfsins. Gæðastjórnunarkerfið og heildaráreiðanleika gagna sem myndast hjá Synapse um markaðsleyfi eða umsóknir þeirra og

leggja fram sönnunargögn um lífjafngildi (t.d. lífjafngildisrannsóknir) við viðmiðunarlyf ESB með því að nota önnur gögn.

Umsóknir um samheitalyf, þ.e.a.s. samkvæmt 1. mgr. 10. gr. tilskipunar 2001/83/EB, þurfa að sýna fram á lífjafngildi. Tilgangurinn með því að koma á lífjafngildi er að sýna fram á jafngildi í gæðum líflyfja á milli samheitalyfsins og viðmiðunarlyfsins til að hægt sé að brúa forklínískar prófanir og klínískar rannsóknir sem tengjast viðmiðunarlyfinu. Einungis viðmiðunarlyf sem eru leyfð samkvæmt 6. gr. nefndrar tilskipunar og í samræmi við ákvæði 8. gr. sömu tilskipunar eru samþykkt.

Ef jafngildi er ekki staðfest er ekki hægt að framreikna öryggi og verkun frá viðmiðunarlyfi ESB yfir á samheitalyfið þar sem lífaðgengi virka efnisins á milli lyfjanna tveggja er hugsanlega ekki innan viðunandi fyrirfram skilgreindra marka. Þessi mörk eru sett til að tryggja sambærilegan frammistöðu í *in-vivo* þ.e.a.s. samsvörun hvað varðar öryggi og verkun. Ef lífaðgengi samheitalyfsins er hærra en fyrirfram skilgreind efri mörk, getur lífaðgengi viðmiðunarlyfsins leitt til meiri útsetningar fyrir virka efninu en ætlað er fyrir sjúklinga, sem gæti leitt til aukinnar tíðni eða aukinna skaðlegra áhrifa. Ef lífaðgengi samheitalyfsins er lægra en fyrirfram skilgreind neðri mörk, getur lífaðgengi viðmiðunarlyfsins leitt til lægri útsetningar fyrir virka efninu en ætlað er fyrir sjúklinga, sem leiðir hugsanlega til minnkunar á verkun, seinkun eða jafnvel skorts á meðferðaráhrifum.

Í umsóknum um blendingalyf, þ.e. samkvæmt 3. mgr. 10. gr. tilskipunar 2001/83/EB og fyrir vel notuð lyf samkvæmt 10. gr. a-lið tilskipunar 2001/83/EB, er þörfin fyrir lífjafngildisrannsóknir ákvörðuð í hverju tilviki fyrir sig. Hins vegar, þar sem það var talið grundvallaratriði var að sýna fram á jafngildi ESB viðmiðunarlyfs eða lyfsins sem vísað er til í þeim vísindaritum sem lögð eru fram til að gera kleift að brúa forklínískar prófanir og klínískar rannsóknir sem tengjast viðmiðunarlyfinu eða við framlögð vísindarit, gilda sömu meginreglur. Ef ekki liggja fyrir áreiðanleg gögn sem sýna fram á jafngildi við viðmiðunarlyf frá ESB, eða, fyrir viðurkenndar notkunarvörur, með lyfinu sem vísað er til í vísindaritum, ávinnings-áhættujafnvægi þeirra vara sem annaðhvort eru leyfðar eða leitast eftir markaðsleyfi einungis um gögn sem mynduð voru hjá Synapse til að sýna fram á lífjafngildi gátu ekki talist jákvæð, þar sem ekki er hægt að útiloka möguleika á öryggi/þoli eða verkun.

CHMP getur ekki útilokað að hafið væri yfir skynsamlegan vafa að alvarleg brot á GCP á staðnum hafi haft áhrif á réttmæti og áreiðanleika umræddar rannsóknir og er þeirrar skoðunar að ekki sé hægt að treysta á rannsóknirnar til að staðfesta jafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB. Þrátt fyrir að viðurkennt sé að úttektir eða skoðanir sem gerðar voru í fortíðinni hjá Synapse kunni að hafa haft jákvæðar niðurstöður, þá tryggir skortur á niðurstöðum ekki að gögnin hafi ekki orðið fyrir áhrifum þar sem GCP-brot gætu ekki hafa fundist, jafnvel þótt þau séu til staðar. Niðurstöðurnar sem greindar hafa verið í tengslum við gögn sem myndast hjá Synapse eru taldar endurspeglar víðtækari vandamál varðandi hæfi gæðastjórnunarkerfisins og heildaráreiðanleika allra gagna sem hafa komið hjá Synapse og ekki er að finna endurskoðun eða yfirferð á óáreiðanlegum gögnum sem er hægt að nota til að takast á við áhyggjurnar. Því er talið að rökin sýni ekki fram á að hægt sé að styðjast við umræddar rannsóknir.

Að auki er CHMP þeirrar skoðunar að skortur á auðkenningu á lyfjagátarmerkjum veiti ekki fullnægjandi fullvissu vegna þess að ekki er staðfest að lyfjagátarstarfsemin kunni að vera hönnuð til að greina slík merki. Mikilvægara er að lyfjagát getur ekki komið í stað þess að sýna fram á lífjafngildi.

Niðurstöður lífjafngildisrannsókna sem gerðar hafa verið utan ESB hafa verið lagðar fram. Lyf utan ESB uppfylla ekki skilgreininguna á „viðmiðunarlyf“ sem kveðið er á um í a-lið 2. mgr. 10. gr. tilskipunar 2001/83/EB. Þar af leiðandi er ekki hægt að samþykkja niðurstöður úr lífjafngildisrannsóknum þar sem notaðar eru viðmiðunarlyf utan ESB til að sýna fram á umrædda jafngildið.

Niðurstaðan er sú að ef ekki er sýnt fram á með áreiðanlegum hætti lífjafngildi gagnvart frumlyfi ESB eða, að því er varðar almennt viðurkennt notkunarlyf, ef ekki er sýnt fram á hvernig gögnin, sem styðja lyfið sem um getur í vísindaritum sem eru notuð í a.m.k. tíu ár, skipta máli fyrir viðurkennt lyf,

er ekki hægt að líta svo á að kröfurnar í 10. gr. eða 10. gr. a í tilskipun 2001/83/EB séu uppfylltar. Ekki er hægt að staðfesta verkun og öryggi lyfjanna og því er ekki hægt að líta svo á að sambandið milli ávinnings og áhættu sé jákvætt.

Önnur jafngildisgögn eða viðeigandi rökstuðningur fyrir BCS-lífrænum undanþágum voru lögð fram til að sýna fram á jafngildi:

- lyfin:
 - Nortriptylin: Nortriptylin filmuhúðaðar töflur 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/metformín (50/1000 mg eingöngu): Sipactimet, Sitagliptin/Metformin Pharos, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metformin +pharma, sitagliptin/metforminklorid Genericon, Sitagliptine/Metformine hydrochloride Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid +pharma, Sitaglamet, Sitagliptin/Metformin BGR, Sitagliptin/Metformin Sandoz GmbH, Sitagliptin/Metformin Hydrochloride Sandoz, Sitagliptin/Metformin Hexal, Sitagliptine/Metformine GNR, Sitagliptin/Metformin 1 A PHARMA, Sitagliptine/Metformine Evolugen, Sitagliptine/Metformine hydrochloride DOC Generici, Condias Combi og af
- umsóknum um markaðsleyfi fyrir Gitas og Condias (sitagliptin).

CHMP telur að sýnt hafi verið fram á lífjafngildi þessara vara og mælir með því að markaðsleyfunum sem nefnd eru hér að ofan verði viðhaldið og kemst að þeirri niðurstöðu að með tilliti til markaðsleyfisumsóknarinnar hafi verið sýnt fram á lífjafngildi gagnvart tilvísunarlyfi ESB með önnur gögn.

Aðrar lífjafngildisrannsóknir sem gerðar voru hjá annarri rannsóknarstofnun en ekki rannsóknum sem gerðar voru hjá Synapse voru nefndar lykilsönnunargögnin til að sýna fram á lífjafngildi Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevid s.r.o. Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited, og Ursodeoxycholic acid - Teva B.V, Teva UK Limited. CHMP komst að þeirri niðurstöðu að sambandið milli ávinnings og áhættu hjá Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevid s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited og Ursodeoxycholic acid - Teva B.V, hafi ekki áhrif á Teva UK Limited. af áhyggjum tengdum rannsóknum sem Synapse gerði og mælti með viðhaldi markaðsleyfa.

Enginn hinna markaðsleyfishafa/umsækjenda lagði fram sönnunargögn sem sýna fram á jafngildi lyfja sinna. Ef ekki er sýnt fram á jafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB, eða ef ekki er sýnt fram á hvernig gögnin sem styðja lyfið gagnvart lyfinu sem vísað er til í vísindaritum sem sýna fram á að virka efni viðkomandi lyfs hefur verið notað í að minnsta kosti tíu ár hefur þýðingu fyrir hið rótgróna lyf til notkunar, geta kröfur greinar 10 eða 10a tilskipunar 2001/83/EB ekki talist uppfylltar, og ekki er hægt að ákvarða virkni og öryggi viðkomandi lyfs og því getur sambandið milli ávinnings og áhættu ekki talist jákvætt. CHMP telur því að allar hlutaðeigandi markaðsleyfisumsóknir, sem ekki eru taldar upp í ofangreindri málsgrein þessa kafla, uppfylli ekki skilyrðin fyrir leyfi á þessu stigi og mælir með að draga til baka markaðsleyfi fyrir öll viðkomandi lyf sem ekki eru talin upp í ofangreindri málsgrein þessa hluta (þ.e. viðkomandi markaðsleyfisumsóknir og markaðsleyfi sem eru skráð í viðauka IB).

Að því er varðar markaðsleyfi fyrir lyf sem talið er mikilvægt af viðkomandi lögbærum landsyfirvöldum, er heimilt að fresta stöðvuninni í viðkomandi aðildarríki ESB um tímabil sem skal ekki vera lengra en 24 mánuðir frá ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar. Telji aðildarríki ESB á þessu tímabili að lyf sé ekki mikilvægt lengur, gildir svipting viðkomandi markaðsleyfis. Að því er varðar þessi lyf sem aðildarríki ESB telja mikilvæg, skulu markaðsleyfishafar leggja fram lífjafngildisrannsókn sem gerð er gagnvart viðmiðunarlyfi ESB innan 12 mánaða frá ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar. Viðurkennt lyf sem skráð er í viðauka IB getur talist mikilvægt af aðildarríkjum ESB á grundvelli mats á hugsanlegri úppfylltri læknisfræðilegri þörf, með tilliti til framboðs hentugra annarra lyfja í viðkomandi ESB-aðildarríki og, eftir því sem við á, eðli sjúkdómsins sem á að meðhöndla.

Endurskoðunarferli

Eftir að álit CHMP var samþykkt í desember 2023, voru umsækjendur/markaðsleyfishafar Sandoz B.V. fyrirtækjahópur, 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. fyrirtækjahópur, Aurobindo Pharma Limited Group of companies and Remedica Ltd., sumir þeirra sem eru fulltrúar fjölda umsækjenda/markaðsleyfishafa eins og lýst er hér að neðan og í matsskýrslunni, óskuðu eftir endurskoðun á álit CHMP um tilvísun 31. gr. fyrir Synapse Labs Pvt. Ltd. samkvæmt 4. mgr. 32. gr. tilskipunar 2001/83/EB fyrir viðkomandi lyf sem innihalda abacavír/lamivúdín, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabin/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapín, sitagliptín/metformín, sorafenib og sunitinib. Ítarlegar ástæður fyrir endurskoðun á tilmælum CHMP hafa verið lagðar fram af umsækjendum og markaðsleyfishafa þann 15. janúar, 12. og 13. febrúar 2024.

Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) á grundvelli endurskoðunar

CHMP tók til skoðunar nákvæmar forsendur eins og umsækjendur og markaðsleyfishafar lögðu fram í þessari endurskoðunarferli og vísindagögnin sem liggja til grundvallar þessum forsendum.

Varðandi þessar tvær fullyrðingar byggðar á greiningum á rannsóknargögnum ítrekaði CHMP að í ljósi eðlis, alvarleika og umfangs þeirra niðurstaðna sem tilgreindar voru í framhaldi af skoðuninni sem AEMPS framkvæmdi í nóvember 2020 og 2022 í tengslum við gögn sem mynduð voru hjá Synapse, var litið svo á að gæðastjórnunarkerfið væri í hættu og vekur alvarlegar efasemdir um réttmæti og áreiðanleika gögn BE rannsókna (klínískur og lífgreiningarhluti) sem gerðar voru hjá rannsóknarstofnuninni. Reyndar, í ljósi þess að gæðastjórnunarkerfið mistókst að koma í veg fyrir og greina að niðurstöðurnar komi fram, er ekki hægt að útiloka mistök á öðrum sviðum rannsókna. Þess vegna getur CHMP ekki útilokað hafið yfir skynsamlegan vafa að alvarleg brot á góðum klínískum starfsháttum á staðnum hafi ekki haft áhrif á réttmæti og áreiðanleika nefndra rannsókna og rökin sem sett eru fram sýna ekki fram á að hægt sé að treysta á þær rannsóknir. Því telur CHMP að ekki sé hægt að treysta á rannsóknirnar til að koma á jafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi Evrópusambandsins.

Að því er varðar aðra jafngildisrannsókn sem gerð var á annarri stofnun fyrir olanzapín og gögnin sem styðja fullyrðingu um undanþágu frá lífríki fyrir sitagliptín/metformín, tók CHMP fram að þessar vísindalegu upplýsingar væru ekki tiltækar fyrir frummat þess og fyrir upphaflegt álit þess, og sem slík, í samræmi við fimmtu undirgrein 1. mgr. 62. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004, gat ekki tekið tillit til þeirra við endurskoðunina. Að því er varðar olanzapín er það ekki sammála markaðsleyfishafa að rannsóknin sem gerð var á Synapse hafi ekki verið lykilatriði til að sýna fram á jafngildi núverandi olanzapíns munndreifitaflna með fjölbreyttu formi-II virka efnisins þar sem ekki hefur verið sýnt fram á að breytingin í fjölbreytilegu formi hafi ekki áhrif á aðgengi lífsins *in vivo*.

Þar sem ekki hefur verið sýnt fram á jafngildi gagnvart viðmiðunarlyfjum ESB er ekki hægt að staðfesta verkun og öryggi viðkomandi lyfja og því er ekki hægt að líta svo á að sambandið milli ávinnings og áhættu sé jákvætt.

CHMP samþykkir að, svipað og Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevid s.r.o., hafi sambandið milli ávinnings og áhættu Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) ekki haft áhrif á áhyggjurnar tengdar rannsóknunum sem Synapse framkvæmdi. Þó að fed-state rannsóknin hafi verið gerð hjá Synapse, var rannsókn á fastandi ástandi gerð hjá annarri rannsóknarstofnun og samkvæmt EMA vörusértæku leiðbeiningunum um lífjafngildi nægir rannsókn á fastandi ástandi til að sýna fram á lífjafngildi. Þetta kom ekki til greina í fyrstu álitu vegna tæknilegra vandamála. Lokaálituð er uppfært í samræmi við það.

Byggt á heildarupplýsingunum sem til eru, þar á meðal upplýsingarnar sem lagðar voru fram í frumratsferlinu og ítarlegar ástæður fyrir endurskoðun sem tilgreindir markaðsleyfishafar/umsækjendur hafa lagt fram, mun CHMP:

1. Komst að þeirri niðurstöðu að sambandið milli ávinnings og áhættu af Nibufar sé jákvætt og mælir með því að markaðsleyfið sé viðhaldið.
2. Staðfesti fyrri ályktanir sínar um að ekki hafi verið sýnt fram á lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB fyrir önnur lyf/umsóknir um markaðsleyfi sem endurskoðuð eru og þar sem ávinnings- og áhættuhlutfall er talið óhagstætt. CHMP staðfesti því niðurstöðu sína um að eftirfarandi umsóknir um markaðsleyfi uppfylli ekki skilyrði fyrir leyfi á meðan markaðsleyfi eftirfarandi lyfja ætti að vera tímabundið tímabundið:
 - Abacavír/lamivúdín (Markaðsleyfishafar: 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.)
 - Atazanavír (Markaðsleyfishafar: 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 (Markaðsleyfishafar: 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 Farmaceutica, Lda., Sandoz Farmaceutica, 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 (Markaðsleyfishafar: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
 - Efavírenz/emtrícítabín/tenófóvír (Markaðsleyfishafar: 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)
 - Erlótíníð (Markaðsleyfishafar: 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, Viatris Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal

AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viartis 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. Umsækjandi: Sandoz Hungaria KFT)

- Lapatiníb (Markaðsleyfishafar: 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 (Markaðsleyfishafar: 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 Farmacêutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Umsækjandi: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptín/metformín 50/850mg (Markaðsleyfishafar: +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 (Markaðsleyfishafar: 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. Umsækjandi: Sandoz A/S).

Rök fyrir áliti Sérfræðinganevndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)

þar sem,

- CHMP skoðaði málsmeðferðina samkvæmt 31. gr. tilskipunar 2001/83/EB fyrir markaðsleyfi og markaðsleyfisumsóknir fyrir lyf sem klínískir og/eða lífgreiningarhlutar lífjafngildisrannsóknanna voru gerðar fyrir hjá Synapse, samningsrannsóknarstofnun (CRO) staðsett í Kharadi, Pune, Indlandi, síðan stofnunin var sett upp undir nafninu Synapse Labs Pvt. Ltd.
- CHMP fór yfir fyrirbyggjandi gögn og upplýsingar sem umsækjendur og markaðsleyfishafar veittu skriflega, svo og upplýsingar sem Synapse veitti. Synapse lagði ekki fram neinar nýjar upplýsingar sem breyttu niðurstöðunum sem settar voru fram í tilkynningu um þessa aðferð.
- CHMP skoðaði einnig forsendur endurskoðunar sem umsækjendur/markaðsleyfishafar lögðu fram skriflega.
- CHMP komst að þeirri niðurstöðu að fyrir markaðsleyfin og markaðsleyfisumsóknirnar sem um getur í viðauka IA væru til önnur gögn til að staðfesta lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi Evrópusambandsins.
- Nefndin komst að þeirri niðurstöðu að upplýsingarnar sem styðja markaðsleyfið/markaðsleyfisumsóknina séu rangar og að ávinnings- og áhættuhlutfallið sé talið óhagstætt fyrir:
 - Leyfileg lyf þar sem önnur jafngildisgögn eða rökstuðningur voru ekki lögð fram eða lögð fram en CHMP telur ófullnægjandi til að staðfesta lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB, eða fyrir viðurkenndar notkunarvörur, með lyfinu sem vísað er til í vísindaritum (Viðauki IB);

- Umsóknir um markaðsleyfi þar sem önnur lífjafngildisgögn eða rökstuðningur hafa ekki verið lögð fram fyrir, eða lögð fram en CHMP telur ófullnægjandi til að koma á jafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB (Viðauki IB).

Þess vegna, í samræmi við 31. og 32. gr. tilskipunar 2001/83/EB, kemst CHMP að þeirri niðurstöðu að:

- a. Halda skal markaðsleyfum fyrir lyf þar sem lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB hefur verið staðfest (Viðauki IA) þar sem ávinnings- og áhættujafnvægi þessara markaðsleyfis er talið hagstætt.
- b. Markaðsleyfi fyrir lyf sem ekki hafa verið lögð fram gögn eða lögð fram en rökstuðning vantar eða sem CHMP telur ófullnægjandi til að staðfesta lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfinu/lyfinu ESB sem vísað er til í vísindaritum (viðauka IB) skal fella tímabundið úr gildi, þar sem upplýsingarnar sem styðja markaðsleyfin eru rangar og ávinnings-áhættuhlutfall þessara markaðsleyfa er þar af leiðandi talið óhagstætt samkvæmt 116. gr. tilskipunar 2001/83/EB.

Til að svipta markaðsleyfunum niðurfellingu skulu markaðsleyfishafar færa sönnunargögn fyrir því að sýnt hafi verið fram á lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB, byggt á viðeigandi gögnum, í samræmi við kröfur 10. gr. tilskipunar (t.d. lífjafngildisrannsókn sem gerð var gagnvart tilvísunarlyfinu ESB) eða þar sýnt hefur verið fram á jafngildi miðað við lyfið sem vísað er til í vísindaritum þegar það á við um viðurkenndar notkunarvörur.

Sum þessara leyfðu lyfja kunna að teljast mikilvæg af einstökum ESB-ríkjum við mat á hugsanlegri óuppfulltri læknisfræðilegri þörf, með hliðsjón af framboði hentugra annarra lyfja í viðkomandi ESB-ríki og, eftir því sem við á, eðli sjúkdómsins sem á að meðhöndla. Ef á grundvelli þessara viðmiðana telja viðkomandi lögbær yfirvöld ESB-aðildarríkjanna að ef lyfið er mikilvægt, má fresta sviptingu viðkomandi markaðsleyfis um þann tíma sem lyfið er talið mikilvægt. Þessi frestun skal ekki vera lengri en 24 mánuðir frá ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar. Telji aðildarríki ESB á þessu tímabili að lyf sé ekki mikilvægt lengur, gildir svipting viðkomandi markaðsleyfis. Fyrir þessi lyf sem eru talin mikilvæg af aðildarríkjum ESB, skulu markaðsleyfishafar leggja fram lífjafngildisrannsókn sem gerð er gagnvart tilvísunarlyfinu/lyfinu ESB sem vísað er til í vísindaritum innan 12 mánaða frá ákvörðun framkvæmdastjórnarinnar.

- c. Markaðsleyfisumsóknir þar sem gögn eða rökstuðningur um lífjafngildi voru ekki lögð fram eða lögð fram en sem CHMP taldi ófullnægjandi til að staðfesta lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB (viðauki IB) uppfylla ekki skilyrði fyrir leyfi, þar sem upplýsingarnar sem styðja markaðsleyfin eru rangar og ávinnings-áhættuhlutfall þessara markaðsleyfis er talið óhagstætt samkvæmt 26. gr. tilskipunar 2001/83/EB.
- d. Lífjafngildi gagnvart viðmiðunarlyfi ESB hefur verið staðfest fyrir umsóknir um markaðsleyfi sem skráðar eru í viðauka IA.