

**Vedlegg II**  
**Vitenskapelige konklusjoner**

## Vitenskapelige konklusjoner

Det spanske direktoratet for legemidler og medisinsk utstyr (AEMPS) gjennomførte en ekstern inspeksjon av god klinisk praksis ved anleggene for bioekvivalens (BE) hos Synapse Labs Pvt. Ltd. (heretter kalt Synapse), en klinisk forskningsorganisasjon med adresse i 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).

De funnene som ble rapportert under inspeksjonen, kaster alvorlige tvil over gyldigheten og påliteligheten av dataene fra BE-studier (klinisk og bioanalytisk del) utført ved forskningsorganisasjonen. Inspeksjonen omfattet studier i perioden 2009–2019 og Synapses kvalitetsstyringssystem (QMS) i perioden 2009–2022. Fem (5) kritiske funn (CF) og ett (1) alvorlig funn ble identifisert:

- Forskningsorganisasjonen klarte ikke å dokumentere datasystemenes/bioanalysens og datastyringens tilstrekkelighet for å ivareta de bioanalytiske og kliniske dataenes integritet. Fram til 2023 manglet forskningsorganisasjonen generelt robuste QMS-tiltak, prosedyrer og kontroll over de genererte dataenes integritet (4 CF).
- Signifikante farmakokinetiske avvik ble observert i over 20 studier gjennomført fra 2013 til 2018 (dvs. flere par forsøkspersoner med overlappende plasmatidskonsentrasjonsprofiler). Dette forhold ville i fravær av annen akseptabel begrunnelse anses å samsvare med profilduplisering (1 CF).
- Kildedokumentasjon for klinisk og bioanalytisk forskning var ikke klart og utvetydig etablert (1 alvorlig funn).
- Forskningsorganisasjonen anerkjente de fleste av de identifiserte funnene. Ingen vesentlig uenighet eller faktafeil ble rapportert. Forskningsorganisasjonen klarte ikke å utelukke mulig forsettlig framsettelse av uriktige opplysninger, noe som også anses å kunne påvirke CRO-ens QMS og de undersøkelsene som forskningsorganisasjonen har gjennomført som følge av inspeksjonen.

Siden det har vært observert funn av en så tverrgående og systematisk art over flere år, der også kvalitetsstyringssystemet er påvirket, anses de å ha en direkte påvirkning på kvalitetsstyringssystemets samsvar og dataenes pålitelighet, noe som vil så alvorlige tvil om hvorvidt både analytiske og kliniske data generert av Synapse er akseptable.

Den 27. juni 2023 utløste Spania en henvisning i henhold til artikkel 31 i direktiv 2001/83/EF og ba CHMP vurdere virkningen av de ovennevnte bekymringene på nytte-/risikoforholdet til legemidler som er autorisert av EU-medlemsstatene på grunnlag av relevante utprøvinger utført ved Synapses anlegg, samt pågående prosedyrer, og gi en anbefaling om hvorvidt de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres, suspenderes eller tilbakekalles.

### Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

Alvorlighetsgraden og omfanget av de funnene som ble identifisert etter inspeksjonen utført av AEMPS i november 2020 og 2022 i forbindelse med data generert ved Synapse, tydet på at kvalitetsstyringssystemet var påvirket, og sådde alvorlige tvil om gyldigheten og påliteligheten av dataene fra BE-studier (klinisk og bioanalytisk del) utført ved forskningsorganisasjonen.

For å påvise et positivt nytte-risiko-forhold for de berørte legemidlene ble innehavere av markedsføringstillatelser og søkere for legemidlene omfattet av denne prosedyren oppfordret til å kommentere virkningen av de alvorlige bekymringene som ble reist med hensyn til kvalitetsstyringssystemets egnethet og den generelle påliteligheten til dataene generert ved Synapse

på deres markedsføringstillatelse(r) eller søknad(er), og framlegge dokumentasjon for bioekvivalens (f.eks. bioekvivalensstudier) i forhold til EUs referanselegemiddel ved hjelp av alternative data.

Det kreves søknader om generiske legemidler, dvs. i henhold til artikkel 10 nr. 1 i direktiv 2001/83/EF, for å påvise bioekvivalens. 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. Bare referanselegemidler som er tillatt i henhold til artikkel 6 i nevnte direktiv og i samsvar med bestemmelsene i artikkel 8 i samme direktiv, godkjennes.

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. Dersom biotilgjengeligheten til det generiske produktet er høyere enn den forhåndsdefinerte øvre grensen, kan biotilgjengeligheten til referanselegemidlet føre til en høyere eksponering for virkestoffet enn tiltenkt, noe som potensielt kan resultere i en økt forekomst av eller mer alvorlige bivirkninger. Dersom biotilgjengeligheten til det generiske produktet er lavere enn den forhåndsdefinerte nedre grensen, kan biotilgjengeligheten til referanselegemidlet 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 10 bokstav a) i direktiv 2001/83/EF, avgjøres behovet for bioekvivalensstudier i henhold til hvert enkelt tilfelle. Dersom det imidlertid ble ansett som grunnleggende å demonstrere ekvivalens med et EU-referanselegemiddel eller et legemiddelet 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. Dersom det ikke foreligger pålitelige data som påviser bioekvivalens i forhold til et EU-referanselegemiddel, eller, for legemidler med dokumentert veletablert medisinsk bruk, i forhold til det legemidlet som det henvises til i den vitenskapelige litteraturen, kan ikke nytte-risiko-forholdet for de legemidlene som enten er godkjent, eller som det søkes om markedsføringstillatelse for bare basert på data generert ved Synapse for å påvise bioekvivalens, anses som positivt, ettersom det ikke kan utelukkes at det kan oppstå problemer med sikkerhet/toleranse eller effekt.

CHMP kan uten rimelig tvil ikke utelukke at kritiske brudd på god klinisk utprøvningspraksis på stedet har påvirket de nevnte studienes gyldighet og pålitelighet og er av den oppfatning at studiene ikke er pålitelige for å etablere bioekvivalens med referanselegemidlet. Det medgis at revisjoner eller inspeksjoner som tidligere er utført hos Synapse, kan ha gitt positive resultater, men det er ikke sikkert at fraværet av funn garanterer at dataene ikke har blitt påvirket, siden brudd på kravene til god klinisk praksis kanskje ikke ble oppdaget selv om de var til stede. Funnene som ble gjort i forhold til data generert hos Synapse, anses å gjenspeile mer generelle problemer med hensyn til kvalitetsstyringssystemets egnethet og den generelle påliteligheten til alle data generert hos Synapse, og ingen gjennomgang eller revisjon av upålitelige data kan brukes til å løse bekymringene. 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. Enda viktigere er det at legemiddelovervåking ikke kan erstatte påvisning av bioekvivalens.

Resultater fra bioekvivalensstudier med referanselegemidler fra utenfor EU er gitt. Legemidler fra utenfor EU oppfyller ikke definisjonen av «referanselegemiddel» fastsatt i artikkel 10 nr. 2 bokstav a) i

direktiv 2001/83/EF. Resultater fra bioekvivalensstudier med referanselegemidler fra utenfor EU kan som sådan derfor ikke aksepteres for å demonstrere nevnte bioekvivalens.

Konklusjonen er at dersom det ikke foreligger pålitelig dokumentert bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel, eller, når det gjelder legemidler med dokumentert veletablert medisinsk bruk, dersom det ikke kan påvises hvordan dataene som støtter legemidlet i den vitenskapelige litteraturen som har vært brukt i minst ti år, er relevante for legemidlet med dokumentert veletablert medisinsk bruk, kan ikke kravene i artikkel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EF anses å være oppfylt. Legemidlets effekt og sikkerhet kan ikke fastslås, og nytte–risiko-forholdet kan derfor ikke anses som positivt.

Alternative bioekvivalensdata eller relevant begrunnelse for BCS-bioekvivalensfritak ble framlagt for å påvise bioekvivalens for:

- legemidlene:
  - Nortriptylin: Nortriptylin filmdrasjerte tabletter Alissa Healthcare Research Limited og Pharmafile Limited,
  - Sitagliptin: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici,
  - Sitagliptin/metformin (bare 50/1000 mg): 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 for
- søknadene om markedsføringstillatelse for Gitas og Condias (sitagliptin).

CHMP mener at bioekvivalens for disse produktene er påvist, og anbefaler at markedsføringstillatelsene nevnt ovenfor opprettholdes, og fastslår at bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel er påvist ved bruk av alternative data i forbindelse med søknaden om markedsføringstillatelse.

Alternative bioekvivalensstudier utført ved en annen forskningsorganisasjon og ikke studiene utført ved Synapse ble referert til som den sentrale dokumentasjonen for å påvise bioekvivalens for metformin – Win Medica, sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevit s.r.o., fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited og ursodeoksykolsyre – Teva B.V, Teva UK Limited. CHMP fastslo at nytte–risiko-forholdet for metformin – Win Medica, sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevit s.r.o., fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited og ursodeoksykolsyre – Teva B.V, Teva UK Limited, ikke ble påvirket av de bekymringene som var knyttet til studiene utført av Synapse, og anbefalte at markedsføringstillatelsene opprettholdes.

Alle de andre innehaverne av markedsføringstillatelser / søkerne framla ikke dokumentasjon som viste at legemidlene deres var bioekvivalente. Dersom det ikke kan påvises bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel, eller dersom det ikke kan påvises hvordan data som støtter legemidlet i forhold til legemidlet nevnt i den vitenskapelige litteraturen, som viser at virkestoffet i det berørte legemiddel har vært i bruk i minst ti år, er relevante for legemidlet med dokumentert veletablert medisinsk bruk, vil kravene i artikkel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EF ikke anses som oppfylt, de berørte legemidlenes effekt og sikkerhet kan ikke fastslås, og nytte–risiko-forholdet kan derfor ikke 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).

Når det gjelder markedsføringstillatelsen for et legemiddel som anses som kritisk viktig av nasjonale vedkommende myndigheter, 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 at CHMPs uttalelse ble vedtatt i desember 2023, anmodet søkerne / innehaverne av markedsføringstillatelsene Sandoz B.V.-konsernet, 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.-konsernet, Aurobindo Pharma Limited-konsernet og Remedica Ltd., hvorav noen representerer en rekke søkere/innehavere som beskrevet nedenfor og i vurderingsrapporten, om en ny vurdering av CHMPs uttalelse om artikkel 31-henvisningen for Synapse Labs Pvt. Ltd. i henhold til artikkel 32 nr. 4 i direktiv 2001/83/EF for deres berørte legemidler som inneholder abakavir/lamivudin, atazanavir, darunavir, deferasiroks, efavirenz/emtricitabin/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapin, sitagliptin/metformin, sorafenib og sunitinib. Søkerne og innehaverne av markedsføringstillatelsene framla en detaljert begrunnelse for ny vurdering av CHMP-anbefalingen 15. januar, 12. og 13. februar 2024.

### **CHMPs konklusjoner om begrunnelse for revurdering**

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

Når det gjelder de to påstandene basert på analyser av studiedata, gjentok CHMP at kvalitetsstyringssystemet i lys av arten, alvorlighetsgraden og omfanget av funnene identifisert etter inspeksjonen utført av AEMPS i november 2020 og 2022 i forbindelse med data generert hos Synapse ble ansett som påvirket, og det ble reist alvorlige tvil om gyldigheten og påliteligheten av dataene fra BE-studier (klinisk og bioanalytisk del) utført ved forskningsorganisasjonen. Ettersom kvalitetsstyringssystemet ikke var i stand til å forebygge og oppdage funnene, kan det ikke utelukkes at det har forekommet svikt på andre områder i utprøvingene. Følgelig kan CHMP ikke utelukke utover rimelig tvil at alvorlige brudd på god klinisk praksis ved institusjonen har påvirket de nevnte studienes gyldighet og pålitelighet, og de argumentene som framlegges, viser ikke at de nevnte studiene er tilstrekkelig pålitelige. CHMP er derfor av den oppfatning at studiene ikke er tilstrekkelig pålitelige til å fastslå bioekvivalens vis-à-vis EUs referanselegemiddel.

Når det gjelder den alternative bioekvivalensstudien som ble utført ved et annet anlegg for olanzapin, og de dataene som underbygger en påstand om fritak fra bioekvivalensstudie for sitagliptin/metformin, bemerket CHMP at disse vitenskapelige dataene ikke var tilgjengelige for førstegangs vurderingen og

før den opprinnelige uttalelsen, og at CHMP derfor i samsvar med artikkel 62 nr. 1 femte ledd i forordning (EF) nr. 726/2004 ikke kunne ta hensyn til dem i den nye vurderingen. Når det gjelder olanzapin, er vi ikke enige med innehaveren av markedsføringstillatelsen i at studien som ble utført hos Synapse, ikke var avgjørende for å påvise bioekvivalens mellom de nåværende smeltetablettene med olanzapin og den polymorfe form II av virkestoffet, ettersom det ikke er påvist at endringen i polymorf form ikke påvirket produktets tilgjengelighet *in vivo*.

Hvis det ikke kan påvises bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemidler, kan de aktuelle legemidlenes effekt og sikkerhet ikke fastslås, og nytte–risiko–forholdet kan derfor ikke anses som positivt.

CHMP er enig i at nytte–risiko–forholdet for Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o.), i likhet med Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd og Pharmevit s.r.o., ikke var påvirket av de bekymringene som var knyttet til studiene utført av Synapse. Mens det ble utført en ikke-fastestudie hos Synapse, ble det utført en fastestudie hos en annen forskningsorganisasjon, og i henhold til EMAs produktspesifikke bioekvivalensveiledning er en fastestudie tilstrekkelig til å dokumentere bioekvivalens. Dette ble ikke vurdert for den opprinnelige uttalelsen på grunn av et teknisk problem. Den endelige uttalelsen oppdateres tilsvarende.

Basert på alle tilgjengelige data, herunder den informasjonen som ble framlagt under den innledende vurderingsprosedyren og den detaljerte begrunnelsen for ny vurdering fra de identifiserte innehaverne av markedsføringstillatelsene / søkerne, har CHMP

1. fastslått at nytte–risiko–forholdet for Nibufar er positivt, og anbefalt at markedsføringstillatelsen opprettholdes,
2. bekreftet sine tidligere konklusjoner om at bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel ikke er påvist for de andre legemidlene / søknadene om markedsføringstillatelse som er gjenstand for ny vurdering, og der nytte–risiko–forholdet ikke anses å være gunstig. CHMP bekreftet derfor sin konklusjon om at følgende søknader om markedsføringstillatelse ikke oppfyller kriteriene for tillatelse, mens markedsføringstillatelsene for følgende legemidler bør oppheves:
  - Abakavir/lamivudin (innehavere av markedsføringstillatelsene: Remedica Ltd, Accord Healthcare S.L.U, Accord Healthcare B.V., Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o., Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Dr. Reddy's S.r.l., Stadapharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.)
  - Atazanavir (innehavere av markedsføringstillatelsene: 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 Farmacêutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited)
  - Darunavir (innehavere av markedsføringstillatelsene: Stada Arzneimittel AG, Stada Arzneimittel GmbH, Sandoz GmbH, Sandoz – SA-NV, Sandoz d.o.o., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz A/S, Sandoz B.V., Sandoz, Sandoz SpA, Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz Farmacêutica, S.A., Sandoz S.R.L., Sandoz Limited, Remedica Ltd, Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Rowex Ltd., Clonmel Healthcare Ltd, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.,)
  - Deferasirox (innehavere av markedsføringstillatelsene: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)

- Efavirenz/emtricitabin/tenofovir (innehavere av markedsføringstillatelsene: Sandoz GmbH, EG (Eurogenerics) NV, Stada d.o.o., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Biogaran, Aliud Pharma GmbH, Hexal AG, betapharm Arzneimittel GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Clonmel Healthcare Ltd, Sandoz Farmaceutica, S.A., Reddy Pharma Iberia S.A., Sandoz B.V., Centrafarm B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited)
- Erlotinib (innehavere av markedsføringstillatelsene: 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., Viatris 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. Søker: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (innehavere av markedsføringstillatelsene: 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 (innehavere av markedsføringstillatelsene: 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. Søker: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptin/metformin 50/850 mg (innehavere av markedsføringstillatelsene: +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 (innehavere av markedsføringstillatelsene: 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. Søker: Sandoz A/S).

### **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 Synapse, en klinisk forskningsorganisasjon som ligger i Kharadi, Pune, India, siden etableringen av anlegget under navnet Synapse Labs Pvt. Ltd.
- CHMP gjennomgikk tilgjengelige data og skriftlig informasjon fra søkerne og innehaverne av markedsføringstillatelsene samt informasjon fra Synapse. Synapse la ikke fram noen ny informasjon som endret konklusjonene i kunngjøringen om denne prosedyren.
- CHMP vurderte også de skriftlige begrunnelsene for en revurdering som ble framlagt av søkerne/innehaverne av markedsføringstillatelsene.

- CHMP fastslo at det for markedsføringstillatelsene og søknadene om markedsføringstillatelse nevnt i vedlegg IA fantes alternative data for å fastslå bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel.
- 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 ikke ble framlagt alternative bioekvivalensdata eller en begrunnelse for, eller der dette ble framlagt, men ansett som utilstrekkelig av CHMP til påvisning av bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel, eller, når det gjelder legemidler med dokumentert veletablert medisinsk bruk, med legemidlet som er nevnt i den vitenskapelige litteraturen (vedlegg IB).
  - Søknader om markedsføringstillatelse der alternative bioekvivalensdata eller en begrunnelse ikke ble framlagt, eller ble framlagt, men ansett som utilstrekkelig av CHMP til å fastslå bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel (vedlegg IB).

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

- a. Markedsføringstillatelser for legemidler der bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel er fastslått (vedlegg IA), bør opprettholdes, ettersom nytte-risiko-forholdet for disse markedsføringstillatelsene anses å være gunstig.
- b. Markedsføringstillatelser for legemidler der det ikke ble framlagt bioekvivalensdata eller begrunnelse, eller der dette ble framlagt, men ikke ansett av CHMP som tilstrekkelig til påvisning av bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel / legemidlet som er nevnt i den vitenskapelige litteraturen (vedlegg IB), bør oppheves, ettersom opplysningene som støtter markedsføringstillatelsene, er feil, og nytte-risiko-forholdet for disse markedsføringstillatelsene ikke anses som positivt i samsvar med artikkel 116 i direktiv 2001/83/EF.

For at suspensjonen av markedsføringstillatelsene skal oppheves, skal innehaverne av markedsføringstillatelsene framlegge 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 innen 12 måneder etter kommisjonens beslutning.

- c. Søknader om markedsføringstillatelse der det ikke ble framlagt bioekvivalensdata eller begrunnelse, eller der dette ble framlagt, men ikke ansett av CHMP som tilstrekkelig til påvisning av bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel (vedlegg IB), oppfyller ikke kravene til markedsføringstillatelse, etter opplysningene som støtter markedsføringstillatelsene er feil og nytte-risiko-forholdet for disse markedsføringstillatelsene ikke anses som gunstig i samsvar med artikkel 26 i direktiv 2001/83/EF.
- d. Bioekvivalens i forhold til EUs referanselegemiddel er fastslått for søknader om markedsføringstillatelse oppført i vedlegg IA.