

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den spanska myndigheten för läkemedel och medicintekniska produkter (AEMPS) genomförde en distansinspektion av god klinisk sed vid bioekvivalensanläggningarna (BE) hos Synapse Labs Pvt. Ltd. (nedan kallat Synapse), en kontraktsforskningsorganisation belägen på följande adresser: Majestic Plaza, S. No 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indien) och Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014 (Indien).

Fynden som rapporterades under inspektionen väcker allvarliga tvivel vad gäller validiteten och tillförlitligheten hos data från bioekvivalensstudier (den kliniska och bioanalytiska delen) som utförts vid kontraktsforskningsorganisationen. Vid inspektionen granskades studier under perioden 2009–2019 och Synapse kvalitetsstyrningssystem (QMS) under perioden 2009–2022. Fem (5) kritiska fynd (KF) och ett (1) viktigt fynd identifierades:

- Kontraktsforskningsorganisationen kunde inte visa att databehandlingssystem/bioanalys och databehandling var tillräckliga för att säkerställa de bioanalytiska och kliniska uppgifternas integritet. Sammantaget, fram till 2023, saknade kontraktsforskningsorganisationen robusta kvalitetsstyrningsrelaterade åtgärder, rutiner och kontroller av de framtagna uppgifternas integritet (4 KF).
- Signifikanta farmakokinetiska anomalier sågs i över 20 studier utförda mellan 2013 och 2018 (dvs. multipla par av försökspersoner med överlappande profiler för plasmakoncentration och tid). I brist på annan godtagbar förklaring skulle detta faktum anses förenligt med profilduplicering (1 KF).
- Källdokumentationen för klinisk och bioanalytisk forskning var inte fastställd på ett klart och otvetydigt sätt (det viktiga fyndet).
- Kontraktsforskningsorganisationen bekräftade de flesta av de identifierade fynden. Inga större oenigheter eller faktafel rapporterades. Kontraktsforskningsorganisationen kunde inte utesluta en möjlig avsiktlig förvanskning av data, vilket också anses kunna äventyra kontraktsforskningsorganisationens kvalitetsstyrningssystem och de utredningar som organisationen genomförde till följd av inspektionen.

Eftersom fynden som observerades under många år hade en övergripande och systematisk karaktär, där kvalitetsstyrningssystemet också var äventyrat, anses de direkt inverka på efterlevnaden av god klinisk sed och uppgifternas tillförlitlighet, vilket skulle väcka allvarliga tvivel över godtagbarheten av både analytiska och kliniska data som genereras av Synapse.

Den 27 juni 2023 inledde Spanien ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och bad CHMP att bedöma de ovanstående farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för de läkemedel som godkänts av medlemsstaterna på grundval av prövningar vid Synapse-anläggningar, liksom för pågående förfaranden, och att utfärda en rekommendation om huruvida de berörda godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Allvaret och omfattningen av de fynd som identifierades med anledning av AEMPS-inspektionen i november 2020 och 2022 i förhållande till data som genererats vid Synapse tydde på att kvalitetsstyrningssystemet var äventyrat, samt väckte allvarliga tvivel rörande validiteten och tillförlitligheten av data från bioekvivalensstudier (de kliniska och bioanalytiska delarna) som utförts vid kontraktsforskningsorganisationen.

För att påvisa ett positivt nytta-riskförhållande för de berörda läkemedlen fick innehavarna av godkännande för försäljning och sökande av de produkter som berörs av detta förfarande tillfälle att kommentera de allvarliga farhågorna vad gäller kvalitetsstyrningssystemets lämplighet och den allmänna tillförlitligheten av de data som genererats vid Synapse på deras godkännande(n) eller ansökan eller ansökningar för försäljning, samt att lämna in belägg för bioekvivalens (t.ex. bioekvivalensprövningar) gentemot EU:s referensläkemedel med hjälp av alternativa data.

Ansökningar som gäller generiska läkemedel, dvs. som omfattas av artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG, måste innehålla belägg för bioekvivalens. Syftet med att fastställa bioekvivalens är att visa på likvärdighet i biofarmaceutisk kvalitet mellan det generiska läkemedlet och ett referensläkemedel, för att möjliggöra överbrygningen av de prekliniska tester och kliniska prövningar som utförts på referensläkemedlet. Endast referensläkemedel som godkänts enligt artikel 6 i nämnda direktiv och följer bestämmelserna i artikel 8 i samma direktiv godtas.

Där bioekvivalens inte har fastställts kan inte säkerhet och effekt extrapoleras från EU:s referensläkemedel till det generiska läkemedlet, eftersom den aktiva substansens biotillgänglighet mellan de två läkemedlen kanske inte ligger inom godtagbara förhandsdefinierade gränser. Dessa gränser har fastställts för att säkerställa jämförbara *in vivo*-resultat, dvs. likhet i fråga om säkerhet och effekt. Om det generiska läkemedlets biotillgänglighet är högre än det fördefinierade övre gränsvärdet kan referensläkemedlets biotillgänglighet leda till att patienter utsätts för en högre exponering för den aktiva substansen än avsett, vilket potentiellt kan leda till en ökning av biverkningarnas incidens eller svårighetsgrad. Om det generiska läkemedlets biotillgänglighet är lägre än det fördefinierade lägre gränsvärdet kan referensläkemedlets biotillgänglighet leda till en lägre exponering för den aktiva substansen än avsett, vilket potentiellt kan leda till en minskad effekt, en fördröjning eller till och med avsaknad av terapeutisk effekt.

I ansökningar som gäller hybridläkemedel, dvs. som omfattas av artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG, och läkemedel med väletablerad medicinsk användning, dvs. som omfattas av artikel 10a i direktiv 2001/83/EG, fastställs behovet av bioekvivalensstudier från fall till fall. Samma principer gäller där det ansågs avgörande att påvisa ekvivalens gentemot ett EU-referensläkemedel eller gentemot det läkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteratur som lämnades in för att möjliggöra överbrygning från prekliniska tester och kliniska prövningar förknippade med referensläkemedlet eller den inlämnade vetenskapliga litteraturen. I avsaknad av tillförlitliga data som visar på bioekvivalens gentemot ett EU-referensläkemedel eller, vid läkemedel med väletablerad medicinsk användning, gentemot det läkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen, kan nytta-riskförhållandet för de läkemedel som antingen godkänts eller för vilka ett godkännande för försäljning söks enbart baserat på data från Synapse för att påvisa bioekvivalens inte anses vara positivt, eftersom problem med säkerhet/tolerabilitet eller effekt inte kan uteslutas.

CHMP kan inte utom rimligt tvivel utesluta att allvarliga överträdelser av god klinisk sed vid anläggningen har påverkat de nämnda studiernas validitet och tillförlitlighet och finner att studierna inte är tillförlitliga när det gäller att fastställa bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet. Även om det medges att revisioner eller inspektioner som tidigare utförts vid Synapse kan ha gett positiva resultat, kan bristen på resultat inte garantera att uppgifterna inte har påverkats eftersom överträdelser av god klinisk sed kanske inte har upptäckts även om de förekommit. De fynd som fastställdes i förhållande till de genererade uppgifterna vid Synapse anses återspegla bredare problem med kvalitetsstyrningssystemets lämplighet och den övergripande tillförlitligheten av alla data som genereras vid Synapse, där ingen granskning eller revision av otillförlitliga data kan användas för att bemöta farhågorna. Därför görs bedömningen att dessa argument inte visar att de nämnda studierna är tillförlitliga.

Kommittén för humanläkemedel anser dessutom att frånvaron av fastställda säkerhetsövervakningssignaler inte ger tillräckliga garantier, eftersom det inte är fastställt att säkerhetsövervakningsaktiviteterna kan utformas för att upptäcka sådana signaler. Ännu viktigare är att säkerhetsövervakning inte kan ersätta påvisandet av bioekvivalens.

Resultat från bioekvivalensstudier med referensläkemedel från länder utanför EU har lämnats in. Läkemedel från länder utanför EU uppfyller inte definitionen av "referensläkemedel" i artikel 10.2 a i direktiv 2001/83/EG. Resultat från bioekvivalensstudier där referensläkemedel använts från länder utanför EU kan därför inte godtas för att visa på nämnda bioekvivalens.

Sammanfattningsvis kan kraven i artikel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EG inte anses vara uppfyllda i avsaknad av tillförlitligt bevisad bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet eller, vad gäller läkemedel med väletablerad medicinsk användning, i avsaknad av bevis på hur uppgifterna till stöd för läkemedlet som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen, och som har använts i minst tio år, är relevanta för det väletablerade läkemedlet. Läkemedlens effekt och säkerhet kan inte fastställas och därför kan inte nytta-riskförhållandet anses vara positivt.

Alternativa bioekvivalensdata eller lämplig motivering för undantag från bioekvivalens (biowaiver) baserat på det biofarmaceutiska klassificeringssystemet (BCS) har lämnats in för att påvisa bioekvivalensen för:

- följande läkemedel:
 - Nortriptylin: Nortriptylin filmdragerade tabletter Alissa Healthcare Research Limited och Pharmafil 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 (endast 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, och för
- ansökningarna om godkännande för försäljning av Gitas och Condias (sitagliptin).

CHMP anser att bioekvivalensen för dessa läkemedel har påvisats och rekommenderar att de ovannämnda godkännandena för försäljning upprätthålls och drar slutsatsen, när det gäller ansökan om godkännande för försäljning, att bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har påvisats med hjälp av alternativa data.

Som avgörande belägg för att påvisa bioekvivalensen för Metformin – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd och Pharmevid s.r.o., Fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited och Ursodeoxycholic acid – Teva B.V, Teva UK Limited nämndes alternativa bioekvivalensstudier utförda vid en annan kontraktsforskningsorganisation och inte de studier som utfördes vid Synapse. CHMP fann att nytta-riskförhållandet för Metformin – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd and Pharmevid s.r.o., Fesoterodine – Genus Pharmaceuticals Limited och Ursodeoxycholic acid – Teva B.V, Teva UK

Limited inte påverkades av de farhågor som är förknippade med studierna som utfördes av Synapse, och rekommenderade att godkännandena för försäljning upprätthålls.

Inga andra innehavare av godkännande för försäljning/sökande lämnade in belägg som visade att deras läkemedel var bioekvivalenta. Eftersom det inte har påvisats bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet, eller på vilket sätt de uppgifter som stöder läkemedlet gentemot det läkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen och som visar att den aktiva substansen i det berörda läkemedlet har använts i minst tio år är relevanta för läkemedlet med väletablerad medicinsk användning, kan kraven i artikel 10 eller 10a i direktiv 2001/83/EG inte anses vara uppfyllda. Därför kan inte de berörda läkemedlens effekt och säkerhet fastställas, varför nytta-riskförhållandet inte kan anses vara positivt. CHMP anser därför att alla berörda ansökningar om godkännande för försäljning som inte listas i ovanstående stycke i detta avsnitt för närvarande inte uppfyller kriterierna för godkännande. Kommittén rekommenderade följaktligen ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för alla berörda läkemedel som inte listas i ovanstående stycke i detta avsnitt (de berörda ansökningarna om godkännande för försäljning och godkännandena för försäljning finns i bilaga IB).

För ett eller flera godkännanden för försäljning av ett läkemedel som de relevanta nationella behöriga myndigheterna anser vara av kritisk betydelse kan det tillfälliga upphävandet senareläggas i den eller de relevanta EU-medlemsstaterna under en period som inte får överstiga 24 månader räknat från dagen för kommissionens beslut. Om EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse, ska det tillfälliga upphävandet av det berörda godkännandet för försäljning gälla. För dessa läkemedel som EU-medlemsstater anser vara av kritisk betydelse ska innehavare av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel inom 12 månader efter kommissionens beslut. Ett godkänt läkemedel som förtecknas i bilaga IB kan anses vara av kritisk betydelse av EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna baserat på en bedömning av det potentiella ouppfyllda medicinska behovet, med beaktande av tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive EU-medlemsstat(er) och, i förekommande fall, typen av sjukdom som ska behandlas.

Förnyad prövning

De sökande/innehavarna av godkännande för försäljning, företagsgruppen Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., företagsgruppen PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., företagsgruppen Aurobindo Pharma Limited och Remedica Ltd., varav vissa företräder flera sökande/innehavare av godkännande för försäljning, såsom beskrivs nedan och i utredningsrapporten, begärde efter antagandet av CHMP:s yttrande i december 2023 en omprövning av CHMP:s yttrande om hänskjutningen enligt artikel 31 för Synapse Labs Pvt. Ltd. Detta gjordes i enlighet med artikel 32.4 i direktiv 2001/83/EG för deras berörda läkemedel som innehåller abakavir/lamivudin, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabin/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapin, sitagliptin/metformin, sorafenib och sunitinib. Utförliga skäl till förnyad prövning av CHMP:s rekommendation lämnades in av de sökande och innehavarna av godkännande för försäljning den 15 januari samt den 12 och 13 februari 2024.

CHMP:s diskussion om skäl för förnyad prövning

CHMP beaktade de utförliga skäl som har lämnats in av de sökande och innehavarna av godkännande för försäljning inom ramen för detta förnyade prövningsförfarande och de vetenskapliga data som ligger till grund för dessa skäl.

Mot bakgrund av arten, allvaret och omfattningen av de fynd som identifierades i samband med AEMPS-inspektionen i november 2020 och 2022 i förhållande till data som genererats vid Synapse och vad gäller de två påståenden som bygger på analyser av studiedata, upprepade CHMP att

kvalitetsstyrningssystemet ansågs vara äventyrat och väckte allvarliga tvivel rörande validiteten och tillförlitligheten av data från bioekvivalensstudier (de kliniska och bioanalytiska delarna) som utförts vid kontraktsforskningsorganisationen. Eftersom kvalitetsstyrningssystemet inte lyckades förhindra och upptäcka fyndens förekomst kan inte brister på andra områden av prövningarna uteslutas. CHMP kan därför inte utom rimligt tvivel utesluta att kritiska överträdelser av god klinisk sed på platsen inte har påverkat dessa studiers validitet och tillförlitlighet och de framlagda argumenten visar inte att dessa studier är tillförlitliga. Därför anser CHMP att studierna inte kan åberopas för att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel.

När det gäller den alternativa bioekvivalensstudie som genomfördes vid en annan anläggning för olanzapin och uppgifterna till stöd för en begäran om undantag från bioekvivalens (biowaiver) för sitagliptin/metformin, noterade CHMP att dessa vetenskapliga data inte fanns tillgängliga för dess inledande bedömning och före dess första yttrande, och att de därför, i enlighet med artikel 62.1 femte stycket i förordning (EG) nr 726/2004, inte kunde beaktas vid den nya prövningen. Vidare har innehavaren av godkännande för försäljning inte kommit överens med innehavaren av godkännande för försäljning om att den studie som utfördes vid Synapse inte var avgörande för att påvisa bioekvivalens mellan de nuvarande munsönderfallande tabletterna med olanzapin och de polymorfa Form-II av den aktiva substansen, eftersom det inte har visats att förändringen av polymorf form inte påverkade produktens tillgänglighet *in vivo*.

Om bioekvivalens gentemot EU-referensläkemedlet inte har kunnat visas kan inte de berörda läkemedlens effekt och säkerhet fastställas, och därför kan inte nytta-riskförhållandet anses vara positivt.

I likhet med Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd och Pharmevid s.r.o., instämmer CHMP i att nytta-riskförhållandet för Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) inte påverkades av farhågorna i samband med de studier som utförts av Synapse. Medan studien i icke-fastande tillstånd utfördes vid Synapse, genomfördes en studie i fastande tillstånd vid en annan kontraktsforskningsorganisation, och enligt EMA:s produktspecifika riktlinjer för bioekvivalens räcker det med en studie i fastande tillstånd för att stödja påvisandet av bioekvivalens. Detta övervägdes inte för det första yttrandet på grund av ett tekniskt problem. Det slutliga yttrandet uppdateras i enlighet med detta.

Baserat på samtliga tillgängliga data, inklusive den information som lämnades in under det första bedömningsförfarandet och de utförliga skälen till förnyad prövning som lämnades in av de identifierade innehavarna av godkännande för försäljning/sökandena, drog CHMP följande slutsats:

1. Nytta-riskförhållandet för Nibufar är positivt, och CHMP rekommenderar därför att godkännandet för försäljning upprätthålls.
2. CHMP bekräftade sina tidigare slutsatser att bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel inte hade påvisats för de andra läkemedel/ansökningar om godkännande för försäljning som var föremål för förnyad prövning och vars nytta-riskförhållande inte anses gynnsamt. CHMP bekräftade därför sin slutsats att följande ansökningar om godkännande för försäljning inte uppfyller kriterierna för godkännande, och att godkännandena för försäljning av följande läkemedel bör tillfälligt upphävas:
 - Abakavir/lamivudin (innehavare av godkännande för försäljning: 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 (innehavare av godkännande för försäljning): 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 (innehavare av godkännande för försäljning): 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 (innehavare av godkännande för försäljning: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabin/tenofovir (innehavare av godkännande för försäljning: 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 (innehavare av godkännande för försäljning: 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 Bipacksedeln 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. Sökande: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (innehavare av godkännande för försäljning: 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 (innehavare av godkännande för försäljning: 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. Sökande: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptin/metformin 50/850 mg (innehavare av godkännande för försäljning: +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 (innehavare av godkännande för försäljning: 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. Sökande: Sandoz A/S).

Skäl till yttrandet från CHMP

Skälen är som följer:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för godkännanden för försäljning samt ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för vilka de kliniska och/eller bioanalytiska delarna av bioekvivalensstudierna utförts vid Synapse, en kontraktsforskningsorganisation belägen i Kharadi, Pune, Indien, efter att anläggningen inrättats under namnet Synapse Labs Pvt. Ltd.
- CHMP granskade tillgängliga data och tillgänglig information som lämnats in skriftligen av de sökande och innehavarna av godkännande för försäljning, liksom information från Synapse. Synapse lämnade ingen ny information som ändrade de slutsatser som redovisats i anmälan i samband med detta förfarande.
- CHMP beaktade även de skäl till förnyad prövning som lämnats in skriftligen av de sökande/innehavarna av godkännande för försäljning.
- CHMP kom fram till att det finns alternativa data som fastställer bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel för godkännandena för försäljning och ansökningarna om godkännande för försäljning i bilaga IA.
- Kommittén kom fram till att uppgifterna till stöd för godkännandet för försäljning/ansökan om godkännande för försäljning inte är korrekta och att nytta-riskförhållandet därför inte kan anses vara positivt för
 - godkända läkemedel för vilka alternativa bioekvivalensdata eller en motivering inte har lämnats in, eller har lämnats in men där CHMP ansett att dessa varit otillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel eller, för läkemedel med väletablerad medicinsk användning, med det läkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen (bilaga IB),
 - ansökningar om godkännande för försäljning för vilka alternativa bioekvivalensdata eller en motivering inte har lämnats, eller har lämnats men där CHMP ansett att dessa varit otillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel (bilaga IB).

I enlighet med artiklarna 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG drar därför CHMP följande slutsatser:

- a. Godkännanden för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har fastställts (bilaga IA) bör upprätthållas, eftersom nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning är positivt.
- b. Godkännanden för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in, eller har lämnats in men där CHMP ansett att dessa varit otillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot det eller de EU-referensläkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen (bilaga IB) bör tillfälligt upphävas, eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning inte anses gynnsamt i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

För att det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning ska upphöra ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in belägg för att bioekvivalens gentemot ett EU-referensläkemedel har påvisats, baserat på relevanta data, i enlighet med kraven i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG (t.ex. en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel) eller, i tillämpliga fall vid läkemedel med väletablerad

medicinsk användning, att bioekvivalens gentemot det läkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen har påvisats.

Vissa av dessa godkända läkemedel kan av de enskilda EU-medlemsstaterna anses vara av kritisk betydelse vid bedömning av det potentiella uppfyllda medicinska behovet, med hänsyn till tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive EU-medlemsstat(er) och, i tillämpliga fall, typen av sjukdom som ska behandlas. Där de relevanta nationella behöriga myndigheterna i EU-medlemsstaterna på grundval av dessa kriterier anser att ett läkemedel är av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet av det eller de berörda godkännandena för försäljning senareläggas med den tid under vilken läkemedlet anses vara av kritisk betydelse. Denna period med senareläggande ska inte överskrida 24 månader räknat från dagen för kommissionens beslut. Om EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse ska det tillfälliga upphävandet av det berörda godkännandet för försäljning gälla. För dessa läkemedel som av EU:s medlemsstater anses vara av kritisk betydelse ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot det EU-referensläkemedel/läkemedel som det hänvisas till i den vetenskapliga litteraturen, inom 12 månader efter kommissionens beslut.

- c. Ansökningar om godkännande för försäljning för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in, eller har lämnats in men där CHMP ansett att dessa varit otillräckliga för att fastställa bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel (bilaga IB), uppfyller inte kriterierna för godkännande eftersom de specifika uppgifter som inlämnats till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning inte anses vara gynnsamt i enlighet med artikel 26 i direktiv 2001/83/EG.
- d. Bioekvivalens gentemot EU:s referensläkemedel har fastställts för ansökningarna om godkännande för försäljning i bilaga IA.