

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Het Spaanse bureau voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen (AEMPS) heeft op afstand een GCP-inspectie uitgevoerd van de onderzoeksfaciliteiten voor bio-equivalentieonderzoek van Synapse Labs Pvt. Ltd. (hierna 'Synapse' genoemd), een organisatie voor contractonderzoek (CRO) gevestigd te Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, Maharashtra (India) en Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India.

De bevindingen van de inspectie doen ernstige twijfels rijzen over de validiteit en betrouwbaarheid van de gegevens van de bij de CRO uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken (het klinische en bioanalytische onderdeel). Tijdens de inspectie werden onderzoeken over de periode 2009-2019 alsook het kwaliteitsbeheersysteem (QMS) van Synapse over de periode 2009-2022 onder de loep genomen. Er werden vijf (5) kritische bevindingen en één (1) belangrijke bevinding vastgesteld:

- De CRO kon niet aantonen dat de geautomatiseerde systemen/de bioanalyse en het gegevensbeheer toereikend waren om de bioanalytische en klinische integriteit van de gegevens te waarborgen. Over het geheel genomen zijn door de CRO tot 2023 geen robuuste QMS-maatregelen, -procedures en -controles met betrekking tot de data-integriteit van de gegenereerde gegevens uitgevoerd (4 kritische bevindingen).
- In meer dan 20 onderzoeken uitgevoerd van 2013 tot 2018 werden significante farmacokinetische afwijkingen waargenomen (d.w.z. meerdere paren proefpersonen met overlappende plasma-tijd-concentratieprofielen). Dit feit zou, bij het ontbreken van een andere aanvaardbare onderbouwing, geacht worden samen te hangen met profielduplicatie (1 kritische bevinding).
- De brondocumentatie voor klinisch en bioanalytisch onderzoek was niet duidelijk en eenduidig vastgesteld (1 belangrijke bevinding).
- De CRO heeft het merendeel van de vastgestelde bevindingen erkend. Er werden geen grote meningsverschillen of feitelijke fouten gemeld. De CRO heeft een mogelijke opzettelijke verkeerde voorstelling van gegevens niet kunnen uitsluiten. Op grond hiervan wordt het QMS van de CRO en de door de CRO uitgevoerde onderzoeken ook geacht te zijn gecompromiteerd door de inspectiebevindingen.

Vanwege de transversale en systematische aard van de bevindingen die in de loop van een aantal jaren zijn waargenomen, waarbij het QMS ook werd gecompromiteerd, worden de bevindingen geacht een rechtstreeks effect te hebben op de naleving van de GCP en de betrouwbaarheid van de gegevens, wat ernstige twijfels doet rijzen over de aanvaardbaarheid van zowel de analytische als de klinische gegevens die door Synapse worden gegenereerd.

Spanje heeft op 27 juni 2023 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet en het CHMP verzocht de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die door de lidstaten zijn goedgekeurd op basis van bij Synapse uitgevoerde proeven, alsook op lopende procedures, te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de desbetreffende vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De ernst en de omvang van de bevindingen die naar aanleiding van de in november 2020 en 2022 door het AEMPS uitgevoerde inspectie zijn vastgesteld met betrekking tot de bij Synapse gegenereerde gegevens, wezen erop dat het kwaliteitsbeheersysteem gecompromiteerd was en doen ernstige twijfels rijzen over de validiteit en betrouwbaarheid van de gegevens van de bij de CRO uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken (het klinische en bioanalytische onderdeel).

Om een positieve baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen aan te tonen, werd de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de aanvragers van de geneesmiddelen waarop deze procedure betrekking heeft, verzocht uitspraken te doen over het effect van de ernstige bedenkingen met betrekking tot de geschiktheid van het kwaliteitsbeheersysteem en de algehele betrouwbaarheid van de bij Synapse gegenereerde gegevens op hun handelsvergunning(en) of vergunningaanvraag/-aanvragen, en bewijs van bio-equivalentie (bijv. bio-equivalentieproeven) ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel op basis van alternatieve gegevens te overleggen.

Voor aanvragen voor generieke geneesmiddelen, d.w.z. krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG, is het vereist om bio-equivalentie aan te tonen. Vaststelling van de bio-equivalentie heeft tot doel de equivalentie van de biofarmaceutische kwaliteit van het generieke geneesmiddel ten opzichte van een referentiegeneesmiddel aan te tonen, teneinde een brug te slaan tussen preklinische proeven en klinische proeven met betrekking tot het referentiegeneesmiddel. Alleen referentiegeneesmiddelen die zijn toegelaten krachtens artikel 6 van genoemde richtlijn en in overeenstemming met de bepalingen van artikel 8 van dezelfde richtlijn, worden aanvaard.

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

Bij aanvragen voor hybride geneesmiddelen, d.w.z. krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG, en voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen, d.w.z. krachtens artikel 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG, wordt de noodzaak van bio-equivalentieonderzoeken per geval bepaald. In gevallen waarin het van fundamenteel belang werd geacht om aan te tonen dat er sprake is van equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel of ten opzichte van het geneesmiddel waar in de ingediende wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen, teneinde een brug te slaan tussen preklinische proeven en klinische proeven met betrekking tot het referentiegeneesmiddel of de ingediende wetenschappelijke literatuur, zijn echter dezelfde beginselen van toepassing. Bij gebrek aan betrouwbare gegevens die de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel aantonen of, voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen, ten opzichte van het geneesmiddel waar in de wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen, kon de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen waarvoor uitsluitend op basis van bij Synapse gegenereerde gegevens die bedoeld waren om de bio-equivalentie aan te tonen, een handelsvergunning is verleend of aangevraagd, niet als positief worden beschouwd, aangezien mogelijke problemen in verband met de veiligheid/verdraagbaarheid of werkzaamheid niet kunnen worden uitgesloten.

Het CHMP kan redelijkerwijs niet uitsluiten dat kritieke inbreuken op de GCP op de locatie van invloed zijn geweest op de validiteit en betrouwbaarheid van de genoemde onderzoeken, en is van mening dat de onderzoeken niet betrouwbaar genoeg zijn om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-

referentiegeneesmiddel te kunnen vaststellen. Hoewel wordt erkend dat controles of inspecties die in het verleden bij Synapse zijn uitgevoerd, mogelijk positieve resultaten hebben opgeleverd, biedt het ontbreken van bevindingen geen garantie dat de gegevens niet gecompromitteerd zijn, aangezien er sprake van inbreuken op de GCP kan zijn geweest zonder dat deze werden waargenomen. De vastgestelde bevindingen met betrekking tot de bij Synapse gegenereerde gegevens worden beschouwd als een weerspiegeling van bredere problemen met betrekking tot de geschiktheid van het kwaliteitsbeheersysteem en de algehele betrouwbaarheid van alle bij Synapse gegenereerde gegevens, en een beoordeling of controle van onbetrouwbare gegevens kan de punten van zorg niet wegnemen. Daarom wordt geoordeeld dat die argumenten niet aantonen dat de genoemde onderzoeken betrouwbaar zijn.

Daarnaast is het CHMP van mening dat het ontbreken van signalen op het gebied van de geneesmiddelenbewaking niet voldoende garantie biedt aangezien niet kon worden aangetoond dat de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking zodanig zijn opgezet dat dergelijke signalen kunnen worden opgespoord. Nog belangrijker is dat activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking niet kunnen dienen ter vervanging van bewijs van bio-equivalentie

Er zijn resultaten van bio-equivalentieonderzoeken met niet-EU-referentiegeneesmiddelen verstrekt. Niet-EU-geneesmiddelen voldoen niet aan de definitie van „referentiegeneesmiddel” in artikel 10, lid 2, punt a), van Richtlijn 2001/83/EG. Als zodanig kunnen resultaten van bio-equivalentieonderzoeken met niet-EU-referentiegeneesmiddelen daarom niet worden aanvaard voor het aantonen van genoemde bio-equivalentie.

Bij het ontbreken van op betrouwbare wijze aangetoonde bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel of, voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddelen, bij het ontbreken van bewijs voor de wijze waarop de gegevens ter ondersteuning van het geneesmiddel waar in de wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen en dat al ten minste tien jaar wordt gebruikt, relevant zijn voor het reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddel, kan worden geconcludeerd dat niet is voldaan aan de vereisten van artikel 10 of 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG. De werkzaamheid en veiligheid van de geneesmiddelen kunnen niet worden vastgesteld en de baten-risicoverhouding kan derhalve niet als positief worden beschouwd.

Er werden alternatieve bio-equivalentiegegevens of een passende onderbouwing voor BCS-biowaivers ingediend om de bio-equivalentie aan te tonen van:

- de geneesmiddelen:
 - nortriptyline: nortriptyline filmomhulde tabletten Alissa Healthcare Research Limited en Pharmafile Limited;
 - sitagliptine: 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;
 - sitagliptine/metformine (alleen 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; en van

- de aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen van Gitas en Condias (sitagliptine).

Het CHMP is van mening dat de bio-equivalentie van deze middelen is aangetoond en adviseert de bovengenoemde handelsvergunningen te handhaven, en concludeert dat, met betrekking tot de vergunningaanvraag, de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond aan de hand van alternatieve gegevens.

Alternatieve bio-equivalentieonderzoeken die bij een andere CRO werden uitgevoerd en niet de onderzoeken die bij Synapse werden uitgevoerd, werden aangeduid als het doorslaggevende bewijs om de bio-equivalentie aan te tonen van metformine – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd en Pharmevid s.r.o., fesoterodine – Genus Pharmaceuticals Limited, en ursodeoxycholzuur – Teva B.V, Teva UK Limited. Het CHMP heeft geconcludeerd dat de bedenkingen in verband met de door Synapse uitgevoerde onderzoeken niet van invloed waren op de baten-risicoverhouding van metformine – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd en Pharmevid s.r.o., fesoterodine – Genus Pharmaceuticals Limited en ursodeoxycholzuur – Teva B.V, Teva UK Limited, en heeft geadviseerd de handelsvergunningen te handhaven.

Alle andere vergunninghouders/aanvragers hebben geen bewijsmateriaal ingediend waaruit de bio-equivalentie van hun geneesmiddelen blijkt. Bij het ontbreken van bewijs voor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel of, bij het ontbreken van bewijs voor de wijze waarop de gegevens ter ondersteuning van het geneesmiddel ten opzichte van het geneesmiddel waar in de wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen en waaruit blijkt dat de werkzame stof van het desbetreffende geneesmiddel al ten minste tien jaar wordt gebruikt, relevant zijn voor het reeds lang in de medische praktijk gebruikte geneesmiddel, kan worden geconcludeerd dat niet is voldaan aan de vereisten van artikel 10 of 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG, kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de desbetreffende geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan de baten-risicoverhouding derhalve niet als positief worden beschouwd. Het CHMP is derhalve van oordeel dat alle betrokken vergunningaanvragen die niet in de bovenstaande alinea van deze rubriek zijn opgenomen, op dit moment niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring, en adviseerde de schorsing van de handelsvergunningen voor alle betrokken geneesmiddelen die niet in de bovenstaande alinea van deze rubriek zijn opgenomen (de desbetreffende vergunningaanvragen en handelsvergunningen zijn opgenomen in bijlage IB).

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

Heronderzoeksprocedure

Na de vaststelling van het CHMP-advies in december 2023, hebben de aanvragers/vergunninghouders de Sandoz B.V.-groep, Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., de PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd.-

groep, de Aurobindo Pharma Limited-groep en Remedica Ltd., waarvan sommige een aantal aanvragers/vergunninghouders vertegenwoordigen, zoals hieronder en in het beoordelingsrapport aangegeven, verzocht om een heronderzoek van het advies van het CHMP inzake de verwijzing krachtens artikel 31 voor Synapse Labs Pvt. Ltd. overeenkomstig artikel 32, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG voor de betrokken geneesmiddelen die abacavir/lamivudine, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabine/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapine, sitagliptine/metformine, sorafenib en sunitinib bevatten. De aanvragers en vergunninghouders hebben op 15 januari en 12 en 13 februari 2024 gedetailleerde redenen voor heronderzoek van de aanbeveling van het CHMP ingediend.

Discussie van het CHMP over de gronden van bezwaar

Het CHMP heeft de gedetailleerde redenen zoals deze binnen deze heronderzoeksprocedure door de aanvragers en vergunninghouders waren ingediend alsook de wetenschappelijke gegevens die aan deze redenen ten grondslag liggen, beoordeeld.

Wat de twee claims op basis van analyses van onderzoeksgegevens betreft, herhaalde het CHMP dat het kwaliteitsbeheersysteem in het licht van de aard, de ernst en de omvang van de bevindingen die naar aanleiding van de in november 2020 en 2022 door het AEMPS uitgevoerde inspectie zijn vastgesteld met betrekking tot bij Synapse gegenereerde gegevens, geacht werd gecompromitteerd te zijn en ernstige twijfels deed rijzen over de validiteit en betrouwbaarheid van de gegevens van de bij de CRO uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken (het klinische en bioanalytische onderdeel). Aangezien het niet mogelijk is het optreden van deze bevindingen met behulp van het kwaliteitsbeheersysteem te voorkomen en aan het licht te brengen, kunnen tekortkomingen bij andere onderdelen van de proeven niet worden uitgesloten. Het CHMP kan derhalve redelijkerwijs niet uitsluiten dat kritieke inbreuken op de GCP op de locatie van invloed zijn geweest op de validiteit en betrouwbaarheid van de genoemde onderzoeken, en de aangevoerde argumenten tonen niet aan dat deze onderzoeken betrouwbaar zijn. Het CHMP is derhalve van oordeel dat de onderzoeken niet betrouwbaar genoeg zijn om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen.

Met betrekking tot het alternatieve bio-equivalentieonderzoek dat in een andere faciliteit werd uitgevoerd voor olanzapine en de gegevens die een biowaiver-claim voor sitagliptine/metformine ondersteunen, merkte het CHMP op dat deze wetenschappelijke gegevens tijdens zijn eerste beoordeling en voorafgaand aan zijn oorspronkelijke advies niet beschikbaar waren, en dat het deze gegevens, overeenkomstig artikel 62, lid 1, vijfde alinea, van Verordening (EG) nr. 726/2004, als zodanig niet in aanmerking kon nemen bij het heronderzoek. Wat olanzapine betreft, is het CHMP het bovendien niet met de vergunninghouder eens dat het bij Synapse uitgevoerde onderzoek niet van doorslaggevend belang was voor het aantonen van de bio-equivalentie van de huidige olanzapine orodispergeerbare tabletten met de polymorfe vorm-II van de werkzame stof, aangezien niet is aangetoond dat de verandering van de polymorfe vorm niet van invloed was op de in-vivobeschikbaarheid van het middel.

Aangezien de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel niet is aangetoond, kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de desbetreffende geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan de baten-risicoverhouding derhalve niet als positief worden beschouwd.

Het CHMP is het ermee eens dat, net als voor Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd en Pharmevid s.r.o., de bedenkingen in verband met de door Synapse uitgevoerde onderzoeken niet van invloed waren op de baten-risicoverhouding van Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o.). Hoewel het onderzoek in gevoede toestand bij Synapse werd uitgevoerd, werd een onderzoek in nuchtere toestand uitgevoerd bij een andere CRO en volgens de productspecifieke bio-equivalentierichtlijn van het EMA is een onderzoek in nuchtere toestand

voldoende om de bio-equivalentie aan te tonen. Wegens een technische kwestie werd dit voor het oorspronkelijke advies niet in aanmerking genomen. Het definitieve advies wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens, waaronder de informatie die tijdens de oorspronkelijke beoordelingsprocedure werd ingediend en de gedetailleerde redenen voor heronderzoek die de vastgestelde vergunninghouders/aanvragers naar voren brachten:

1. concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Nibufar positief is en adviseert het om de handelsvergunning te handhaven;
2. bevestigde het CHMP zijn eerdere conclusies dat de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel niet was aangetoond voor de andere geneesmiddelen/vergunningaanvragen die onderworpen zijn aan het heronderzoek en waarvan de baten-risicoverhouding niet gunstig geacht wordt. Het CHMP bevestigde daarom zijn conclusie dat de volgende vergunningaanvragen niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring en dat de vergunningen voor het in de handel brengen van de volgende geneesmiddelen moeten worden geschorst:
 - abacavir/lamivudine (vergunninghouders: 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 (vergunninghouders: 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 (vergunninghouders: 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 (vergunninghouders: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
 - efavirenz/emtricitabine/tenofovir (vergunninghouders: 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 (vergunninghouders: 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, Viatrix Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatrix 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. Aanvrager: Sandoz Hungaria KFT)

- lapatinib (vergunninghouders: 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)
- olanzapine (vergunninghouders: 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. Aanvrager: PharmConsul s.r.o.)
- sitagliptine/metformine 50/850mg (vergunninghouders: +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 (vergunninghouders: 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. Aanvrager: Sandoz A/S).

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor handelsvergunningen en vergunningaanvragen voor geneesmiddelen waarvoor de klinische en/of bioanalytische onderdelen van de bio-equivalentieonderzoeken bij Synapse, een organisatie voor contractonderzoek (CRO) in Kharadi, Pune, India, werden uitgevoerd sinds de oprichting van de locatie onder de naam Synapse Labs Pvt. Ltd., in aanmerking genomen;
- het CHMP heeft de beschikbare gegevens en de informatie die schriftelijk door de aanvragers en vergunninghouders was verstrekt, alsook de door Synapse verstrekte informatie, beoordeeld. Synapse heeft geen nieuwe informatie verstrekt die heeft geleid tot een wijziging van de conclusies in de kennisgeving voor deze procedure;
- het CHMP heeft ook de door de aanvragers/vergunninghouders schriftelijk ingediende redenen voor heronderzoek in aanmerking genomen;
- het CHMP concludeerde dat er voor de handelsvergunningen en vergunningaanvragen genoemd in bijlage IA alternatieve gegevens beschikbaar waren om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen;
- het Comité concludeerde dat de gegevens ter onderbouwing van de handelsvergunning/vergunningaanvraag onjuist zijn en dat de baten-risicoverhouding niet gunstig geacht wordt voor:
 - goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor geen alternatieve bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of waarvoor die wel werden ingediend maar door het CHMP ontoereikend werden geacht om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel of, voor reeds lang in de medische praktijk gebruikte

geneesmiddelen, ten opzichte van het geneesmiddel waar in de wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen, vast te stellen (bijlage IB);

- o vergunningaanvragen waarvoor geen alternatieve bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of waarvoor die wel werden ingediend maar door het CHMP ontoereikend werden geacht om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB);

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

- a. de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld (bijlage IA), dienen te worden gehandhaafd, aangezien de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen gunstig geacht wordt;
- b. handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of waarvoor die wel werden ingediend maar door het CHMP ontoereikend werden geacht om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel/geneesmiddel waar in de wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen, vast te stellen (bijlage IB), dienen te worden geschorst, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG derhalve niet gunstig geacht wordt.

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

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

- c. vergunningaanvragen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of waarvoor die wel werden ingediend maar door het CHMP ontoereikend

werden geacht om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB), niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 26 van Richtlijn 2001/83/EG niet gunstig geacht wordt;

- d. de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld voor vergunningaanvragen vermeld in bijlage IA.