

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for anbefalingerne om
opretholdelse og suspendering af markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Den franske lægemiddelstyrelse (ANSM) foretog den 19.-23. maj 2014 en inspektion (med reference GCP-141001-FR) hos GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi commercial complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indien. I denne rapport benævnes GVK Biosciences Private Limited/Clinogent herefter "GVK Bio".

Følgende resultater fremgik af den franske inspektionsrapport af 2. juli 2014, som GVK Bio besvarede den 18. juli 2014, og af den endelige inspektionsrapport, der blev udstedt den 21. juli 2014: Der blev konstateret datamanipulation af elektrokardiogrammer (EKG) i hver enkelt af de ni undersøgelser, der blev inspiceret af ANSM. Datamanipulationerne rejser tvivl om ægtheden af alle andre kliniske journaler vedrørende disse ni kliniske undersøgelser. ANSM fandt derfor, at undersøgelserne ikke var udført i overensstemmelse med god klinisk praksis (GCP) og således var upålidelige som dokumentation for ansøgninger om markedsføringstilladelse. Datamanipulationerne fandt som minimum sted i perioden juli 2008 til 2013. Den systematiske karakter af datamanipulationen af EKG'er, det lange tidsrum, dette strakte sig over, og det involverede antal medarbejdere viser kritiske mangler i kvalitetssystemet hos GVK Bio's klinik i Hyderabad. Resultaterne viser desuden mangelfuld oplæring, bevidsthed om og indsigt i GCP blandt GVK Bios medarbejdere samt manglende forståelse for vigtigheden af dataintegritet og de mulige konsekvenser af deres handlinger. For investigatorernes vedkommende viser resultaterne desuden manglende overblik over aktiviteterne i de kliniske undersøgelser.

Alvorligheden af manglerne og uoverensstemmelsen med GCP på GVK Bio's klinik i Hyderabad rejser tvivl om pålideligheden af de undersøgelser, der er udført på det inspicerede center mellem 2008 og 2014, og af den kliniske del af alle andre bioækvivalensundersøgelser, der er udført før 2008.

Europa-Kommissionen indledte den 4. august 2014 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. CHMP blev anmodet om at vurdere de mulige konsekvenser af inspektionsresultaterne for benefit/risk-forholdet for lægemidler, der er godkendt på grundlag af undersøgelser, hvor de kliniske aktiviteter var udført på inspektionsstedet. De berørte lægemidler er anført i bilag I.

Drøftelse

Proceduren blev indledt den 25. september 2014. På CHMP's plenarmøde i september 2014 vedtog CHMP en liste med spørgsmål til kontraktforskningsorganisationen for at få afklaret, om inspektionsresultaterne var begrænset til perioden 2008-2014, til bestemte kliniske undersøgelser og/eller bestemte kliniske aktiviteter på centret i Hyderabad.

Efter at GVK Bioscience havde indsendt sine besvarelser og forelagt oplysninger om sagen for CHMP den 22. oktober 2014, fastslog CHMP på sit møde i november 2014, at GVK Biosciences Pvt. Ltd. ikke havde fremlagt dokumentation for, at problemet var begrænset til en bestemt periode, bestemte kliniske undersøgelser eller bestemte personer eller kliniske aktiviteter. CHMP konkluderede derfor, at alle bioækvivalensundersøgelser med kliniske aktiviteter udført på GVK Biosciences Pvt. Ltd. i Hyderabad, Indien, siden GVK Biosciences Pvt. Ltd. påbegyndte disse aktiviteter i 2004 måtte anses for upålidelige som dokumentation for benefit/risk-forholdet for de lægemidler, de vedrører. CHMP besluttede derfor at udvide gennemgangen til også at omfatte undersøgelser udført fra 2004 til 2008. Der blev vedtaget en liste med spørgsmål til indehaverne af markedsføringstilladelse med anmodning om at forelægge data til dokumentation af bioækvivalensen af deres lægemidler i forhold til det pågældende EU-referencelægemiddel.

Efter modtagelse af besvarelsenerne fra indehaverne af markedsføringstilladelse blev de forelagte argumenter og data inddelt i tre kategorier under behørigt hensyn til besvarelsenerne fra de enkelte indehavere af markedsføringstilladelse.

- Kategori 1: Ingen ny anmodning om dispensation for bioækvivalensundersøgelse eller nye data til dokumentation af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (ud over bioækvivalensundersøgelser udført hos GVK Biosciences i Hyderabad).
- Kategori 2: Ny anmodning om dispensation for bioækvivalensundersøgelse indgivet.
- Kategori 3: Ny undersøgelse af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet indgivet.

Ovenstående blev drøftet på CHMP's plenarmøde i december 2014, hvor CHMP godkendte denne inddeling.

Overvejelser vedrørende alle lægemidler, der er gennemgået inden for rammerne af denne procedure

Uden påvisning af bioækvivalens kan sikkerhed og virkning ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da der kan være forskel på biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de to lægemidler. Hvis lægemidlet havde større biotilgængelighed end referencelægemidlet, ville det medføre højere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kunne føre til hyppigere eller sværere bivirkninger. Hvis lægemidlet havde lavere biotilgængelighed end referencelægemidlet, ville det medføre lavere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kunne føre til ringere virkning og forsinket eller endog manglende terapeutisk virkning.

Et lægemiddel, hvis bioækvivalens ikke er påvist, har derfor ikke positivt benefit/risk-forhold, da det ikke kan udelukkes, at dette vil medføre problemer vedrørende sikkerhed/tolerabilitet eller virkning.

I tilslutning til de forelagte undersøgelser har nogle indehavere af markedsføringstilladelse fremhævet, at der er udført visse revisioner og inspektioner med positivt udfald på GVK Biosciences Pvt. Ltd.'s center i Hyderabad, Indien, og fremført, at biotilgængelighedsundersøgelserne udført på centeret derfor er tilstrækkeligt pålidelige som grundlag for en markedsføringstilladelse. På baggrund af arten, sværhedsgraden og omfanget af de GCP-mangler, der blev konstateret ved ANSM's inspektion i maj 2014, godtgør dette imidlertid ikke pålideligheden af de pågældende undersøgelser. Ingen af de nævnte revisioner og inspektioner, herunder dem, der er udført på centeret siden ANSM's inspektion, giver således tilstrækkelig sikkerhed, da der kan have været alvorlige brud på GCP, selv om disse ikke blev konstateret. CHMP kan således ikke med rimelig sikkerhed udelukke, at de pågældende undersøgelser er behæftet med kritiske brud på GCP. CHMP finder derfor, at undersøgelserne ikke kan ligge til grund for at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

Resultaternes troværdighed og indehaverne af markedsføringstilladelses kontrol af dataintegritet blev ikke fundet tilstrækkelige til, at undersøgelserne udført hos GVK Bio i Hyderabad kunne påvise bioækvivalens og dermed godtages som grundlag for en markedsføringstilladelse.

En række indehavere af markedsføringstilladelse har desuden gjort gældende, at lægemiddelovervågningsdata for deres lægemidler ikke har tydet på problemer, der kan tilskrives manglende bioækvivalens, såsom nedsat virkning eller forringet sikkerhed og tolerabilitet. Det er imidlertid CHMP's opfattelse, at manglende konstatering af lægemiddelovervågningssignaler ikke giver tilstrækkelig sikkerhed, da lægemiddelovervågningen ikke er påvist at være tilrettelagt, således at et sådant signal detekteres.

Nogle indehavere af markedsføringstilladelse har forelagt bioækvivalensdata med anvendelse af et referencelægemiddel, der ikke er fra EU. I henhold til artikel 10 i direktiv 2001/83/EF skal der være fastlagt bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel. Ovennævnte undersøgelser kan derfor ikke anses for at opfylde kriterierne i artikel 10.

Nogle indehavere af markedsføringstilladelse har forelagt bioækvivalensdata fra en undersøgelse, der er forbundet med uafklarede, kritiske GCP-inspektionsresultater. CHMP konkluderede, at disse undersøgelser på grund af de kritiske GCP-inspektionsresultater ikke var troværdige som grundlag for påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

Lægemidler i kategori 1

Denne kategori omfatter lægemidler, for hvilke der ikke er anmodet om dispensation for bioækvivalensundersøgelse i forhold til EU-referencelægemidlet og ikke er forelagt en sådan undersøgelse udført på et andet center end Biosciences Pvt. Ltd.'s center i Hyderabad, Indien. Dertil kommer lægemidler, for hvilke der ikke er modtaget besvarelse fra indehaverne af markedsføringstilladelse. Mange indehavere af markedsføringstilladelse har imidlertid forelagt diverse erklæringer om lægemidlernes benefit/risk-forhold som beskrevet i det foregående afsnit. Disse erklæringer er blevet nøje vurderet.

CHMP konkluderede, at der ikke var påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, hvorfor virkningen og sikkerheden ikke var fastlagt for det pågældende lægemiddel i kategori 1, og at benefit/risk-forholdet derfor ikke kunne anses for positivt.

Lægemidler i kategori 2

Denne kategori omfatter lægemidler, for hvilke indehaverne af markedsføringstilladelse har anmodet om dispensation for bioækvivalensundersøgelse til påvisning af bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel (dvs. hævder at opfylde kriterierne for dispensation for bioækvivalensundersøgelse på grundlag af det biofarmaceutiske klassifikationssystem (BCS) som beskrevet i appendix III til vejledningen om undersøgelse af bioækvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98)).

For lægemidler i bilag IA indeholdende levetiracetam, levocetirizin og metoclopramid kan CHMP godtage anmodningen om dispensation for biotilgængelighedsundersøgelse. Bioækvivalensen er dermed fastlagt, og benefit/risk-forholdet for disse lægemidler er fortsat positivt. CHMP anbefaler derfor opretholdelse af de pågældende markedsføringstilladelser.

For de resterende lægemidler i kategori 2 (dvs. lægemidler i bilag IB indeholdende donepezil) er bioækvivalensen med et EU-referencelægemiddel ikke fastlagt på grund af følgende problemer:

- For smelteformuleringer kan absorption fra mundhulen ikke udelukkes.
- Forskelle i sammensætning – det testede lægemiddel indeholder kritiske hjælpestoffer, der kan påvirke lægemidlets farmakokinetiske profil (absorption).

Som følge af manglende påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet er disse lægemidlers virkning og sikkerhed ikke fastlagt, hvorfor benefit/risk-forholdet ikke kan anses for positivt. CHMP anbefaler derfor, at de pågældende markedsføringstilladelser suspenderes.

Lægemidler i kategori 3

Denne kategori omfatter lægemidler, for hvilke indehaverne af markedsføringstilladelse har forelagt andre undersøgelser af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet end den, der udført på GVK Biosciences Pvt. Ltd.'s center i Hyderabad, Indien.

For følgende lægemidler i kategori 3 (lægemidlerne i bilag IA indeholdende bendroflumethiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, nebivolol og venlafaxin) anser CHMP resultaterne af de forelagte undersøgelser for at fastlægge bioækvivalens med EU-referencelægemidlet. Benefit/risk-forholdet for disse lægemidler er således fortsat positivt, og CHMP anbefaler derfor, at de pågældende markedsføringstilladelser opretholdes.

For de resterende lægemidler i kategori 3 (dvs. lægemidler i bilag IB indeholdende clindamycin, esomeprazol, phenoxymethylpenicillin og trimetazidin) er bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel ikke påvist på grund af følgende forhold:

- Det fremgår ikke, at det testede lægemiddel i undersøgelsen er identisk med det godkendte (markedsførte) lægemiddel.
- Den fuldstændige undersøgelsesrapport over bioækvivalensundersøgelsen savnes, idet der kun er forelagt et undersøgelsesresumé.
- Referencelægemidlet er ikke godkendt i EU.
- Der savnes en steady state-undersøgelse for et lægemiddel med modificeret udløsning.
- Der savnes en enkeltdosisundersøgelse for et lægemiddel med modificeret udløsning.
- Der er kun forelagt et resumé af en pilotundersøgelse.
- Det testede lægemiddel havde overskredet udløbsdatoen på tidspunktet for undersøgelsen.
- Der savnes en fuldstændig bioanalytisk rapport.
- Afkald på bioækvivalensundersøgelse for en lavere styrke kan ikke godtages, da der ikke er forelagt en sammenlignende opløselighedsprøve i henhold til retningslinjerne for bioækvivalensundersøgelser.

I fortsættelse af vurderingen bemærkede CHMP, at lægemidler indeholdende pravastatin ikke var omhandlet af denne procedure, da de faldt uden for procedurens anvendelsesområde.

Benefit / risk-forhold

På grundlag af ANSM's inspektionsrapport, de foreliggende data og samtlige argumenter i markedsføringstilladelsesindehavernes besvarelser konkluderede CHMP på plenarmødet i januar 2015, at virkningen, sikkerheden og tolerabiliteten af de pågældende lægemidler ikke er godtgjort, da der ikke er påvist bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel.

På grund af manglende påvisning af bioækvivalens kan sikkerheden og virkningen således ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da der kan være forskel på biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de to lægemidler. Hvis lægemidlet havde større biotilgængelighed end referencelægemidlet, ville det medføre højere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kunne føre til hyppigere eller sværere bivirkninger. Hvis lægemidlet havde lavere biotilgængelighed end referencelægemidlet, ville det medføre lavere eksponering af patienterne for det aktive stof end tilsigtet, hvilket potentielt kunne føre til ringere virkning og forsinket eller endog manglende terapeutisk virkning. På baggrund af disse usikkerheder og

de deraf følgende betænkeligheder vedrørende virkning, sikkerhed og tolerabilitet er benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler ikke positivt.

CHMP traf derfor følgende konklusioner på grundlag af vurderingen af besvarelserne fra indehaverne af markedsføringstilladelse efter at have taget alle disses argumenter i behørig betragtning:

- CHMP finder bioækvivalensen fastlagt for lægemidler i bilag IA (dvs. lægemidler indeholdende bendroflumethiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoclopramid, nebivolol og venlafaxin), for hvilke CHMP har modtaget, vurderet og godkendt enten andre bioækvivalensundersøgelser end den, der er udført på GVK Biosciences center i Hyderabad, eller påberåbelse af, at lægemidlerne opfylder kriterierne for dispensation for bioækvivalensundersøgelse baseret på biofarmaceutisk klassificering (BCS) som beskrevet i Appendix III til vejledningen om undersøgelser af bioækvivalens (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

Benefit/risk-forholdet for lægemidlerne i bilag IA er fortsat positivt, og CHMP anbefaler derfor, at de pågældende markedsføringstilladelser opretholdes.

- For de lægemidler (bilag IB), for hvilke der enten ikke er forelagt bioækvivalensdata, eller hvor CHMP ikke har fundet disse tilstrækkelige til at dokumentere et positiv benefit/risk-forhold for de pågældende lægemidler, finder CHMP, at der ikke er fastlagt bioækvivalens med et godkendt EU-referencelægemiddel. Udvalget konkluderede derfor, at oplysningerne til dokumentation for markedsføringstilladelsen var urigtige, og at benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler ikke var positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Udvalget anbefaler derfor, at disse markedsføringstilladelser (bilag IB) suspenderes, medmindre lægemidlet anses for kritisk nødvendigt af de pågældende kompetente nationale myndigheder. For lægemidler, der anses for kritisk nødvendige, kan suspenderingen af markedsføringstilladelsen i de pågældende medlemsstater udsættes i en periode af højst 24 måneder efter Kommissionens beslutning. Hvis medlemsstaten i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af den pågældende markedsføringstilladelse i kraft.

For lægemidler, der af medlemsstaterne anses for kritisk nødvendige, skal indehaverne af markedsføringstilladelse forelægge en undersøgelse af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning.

Et lægemiddel, der er opført i bilag IB, kan anses for kritisk nødvendigt af en medlemsstat på grundlag af en vurdering af det potentielle uopfyldte medicinske behov. Dette sker på baggrund af rådigheden over andre egnede lægemidler i den pågældende medlemsstat og, i givet fald, arten af den sygdom, der skal behandles.

For de markedsføringstilladelser, der anbefales suspenderet, konkluderede CHMP, at suspenderingen kunne ophæves, når der var udført en undersøgelse, der fastlagde bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

Forny et overvejelsesprocedure

Efter vedtagelsen af CHMP's udtalelse på udvalgets møde i januar 2015 indkom der anmodninger om fornyet overvejelse fra følgende indehavere af markedsføringstilladelse:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma and Labesfal Genéricos (for alendronat)
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG og Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (for irbesartan/hydrochlorothiazid og irbesartan)
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd og betapharm Arzneimittel GmbH (for dipyridamol og levetiracetam)
4. Neo Balkanika (for Nebivolol)
5. Genericon Pharma Austria (for nebivolol)

Indehaverne af markedsføringstilladelse begrundede anmodningen om fornyet overvejelse med, at benefit/risk-forholdet er positivt for de lægemidler, for hvilke markedsføringstilladelsen suspenderes. Den forelagte begrundelse blev taget i betragtning og vurderet af CHMP.

Nedenfor følger CHMP's konklusioner til besvarelse af de punkter, der er rejst i begrundelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.

- **Anmodning om fornyet overvejelse for alendronat:**

Vigtigheden af behandlingen med alendronat for patienterne: Indehaverne af markedsføringstilladelse påberåber sig vigtigheden af behandlingen med alendronat for patienterne og den fortsatte rådighed over lægemidlet til beskyttelse af den offentlige sundhed.

Det anerkendes, at alendronat indtager en vigtig plads i behandlingen af postmenopausal osteoporose. Ordinationer svarende til de suspenderede markedsføringstilladelser kan imidlertid overgå til et andet generisk præparat eller til det oprindelige varemærke. Desuden henvises der til CHMP's udtalelse, hvor det anføres, at de enkelte medlemsstater kan anse lægemidler for kritisk nødvendige på grundlag af vurderingen af det potentielle uopfyldte medicinske behov, idet der tages hensyn til rådigheden over egnede alternative lægemidler i de pågældende medlemsstater og, i givet fald, arten af den behandlede sygdom. Når medlemsstatens nationale kompetente myndigheder efter disse kriterier anser et lægemiddel for kritisk nødvendigt, kan suspenderingen af de pågældende markedsføringstilladelser udskydes så længe lægemidlet anses for kritisk nødvendigt. (Denne periode kan højst være 24 måneder efter Kommissionens beslutning.)

Det er CVMP's opfattelse, at dette argument ikke kan træde i stedet for nødvendigheden af at fastslå bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel med henblik på en konklusion om et positivt benefit/risk-forhold for de omfattede lægemidler.

Ikke alle faser af undersøgelsen er udført hos GVK Bio: Til den oprindelige ansøgning havde indehaverne af markedsføringstilladelse udført en bioækvivalensundersøgelse, der sammenlignede det testede lægemiddel, natriumalendronat, tabletter, 70 mg, med det oprindelige europæiske præparat, Fosamax, tabletter, 70 mg, hos fastende raske mandlige forsøgspersoner. Den kliniske fase blev udført hos GVK Bio, mens den bioanalytiske, farmakokinetiske og statistiske fase af undersøgelsen blev udført af en anden kontraktforskningsorganisation.

Der blev konstateret graverende forhold på det kliniske center, hvor undersøgelsen blev udført, og de data, der er genereret på det kliniske center, anser CHMP for ikke at være tilforladelige i betragtning af alvorligheden af de konstaterede mangler. CHMP finder derfor ikke, at det forhold, at plasmaprøverne

er analyseret af en anden kontraktforskningsorganisation, kan råde bod på, at de genererede data er upålidelige.

CVMP finder, at ovenstående argument fra markedsføringstilladelsesindehaverne må afvises, da det ikke kan træde i stedet for fastlæggelse af bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel med henblik på en konklusion om et positivt benefit/risk-forhold for de omfattede lægemidler.

Indsendelse af nye videnskabelige data: Indehaverne af markedsføringstilladelse underrettede CHMP om, at de havde taget skridt til at gennemføre en ny bioækvivalensundersøgelse. Denne oplysning blev taget til efterretning, men er ikke taget i betragtning i forbindelse med gennemgangen, da der ikke er forelagt data fra denne bioækvivalensundersøgelse inden for rammerne af artikel 31-proceduren.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derfor stadig fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet for at der kan drages konklusioner om det positive benefit/risk-forhold for lægemidlet.

Erfaringer efter markedsføring: Indehaveren af markedsføringstilladelsen henviser til den lange periode på næsten syv år med erfaringer efter markedsføring for alendronsyre.

CHMP tog til efterretning, at lægemiddelovervågningsdata indberettet til de kompetente myndigheder ikke havde vist problemer, der kunne tilskrives manglende bioækvivalens, såsom nedsat virkning eller forværret sikkerhed og tolerabilitet. CHMP finder imidlertid, at lægemiddelovervågningen med stor sandsynlighed ikke har kunnet detektere signaler om virkning eller sikkerhed og tolerabilitet, og at manglende lægemiddelovervågningssignaler ikke giver tilstrækkelig sikkerhed til, at drage konklusioner om et positivt benefit/risk-forhold i mangel af påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

Endelig bemærkes det, at bioækvivalens for et generisk lægemiddel skal påvises efter kriterierne beskrevet i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF og retningslinjerne for undersøgelse af bioækvivalens ("Guideline on the investigation of bioequivalence").

Af ovennævnte grunde kan den manglende påvisning af bioækvivalens ikke erstattes af data om erfaringer efter markedsføring.

- **Anmodning for fornyet overvejelse for irbesartan og irbesartan / hydrochlorthiazid:**

Bioækvivalens for irbesartan påvist i forhold til et ikke-EU-sammenligningslægemiddel: Som dokumentation til EU-markedsføringstilladelse for irbesartan, tabletter, 75 mg, 150 mg og 300 mg, er der udført følgende bioækvivalensundersøgelse: Bioækvivalensundersøgelse for irbesartan, fillovertrukne tabletter, 300 mg, sammenlignet med EU-referencelægemidlet APROVEL, fillovertrukne tabletter, 300 mg. Til en generisk ansøgning i Australien blev der efterfølgende udført en bioækvivalensundersøgelse med irbesartan, fillovertrukne tabletter, 300 mg, over for det australske referencelægemiddel AVAPRO, fillovertrukne tabletter, 300 mg, indhentet fra det australske marked.

Indehaverne af markedsføringstilladelsen hævder, at data fra den australske undersøgelse også er gyldige for EU. Desuden hævder indehaveren af markedsføringstilladelsen, at artikel 10 i direktiv 2000/83/EF giver "plads til fortolkning", og at det ikke specifikt angives, at der skal anvendes et EU-referencelægemiddel. I henhold til indehaveren af markedsføringstilladelsen nævnes dette kun i "Guideline on the Investigation of Bioequivalence". Endelig anfører indehaveren af markedsføringstilladelsen, at en gentagelse af bioækvivalensundersøgelsen kun vil bekræfte, hvad indehaveren af markedsføringstilladelsen i forvejen ved, nemlig at det testede lægemiddel er bioækvivalent med EU-referencelægemidlet. Som følge heraf vil forsøgspersoner uden klart behov blive eksponeret for et lægemiddel, hvilket ikke er etisk acceptabelt.

Godkendelse af generiske lægemidler i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2000/83/EF forudsætter, at der påvises bioækvivalens i forhold til et referencelægemiddel. Referencelægemidlet skal være godkendt i EU i henhold til EU-procedurerne beskrevet i artikel 6 og i overensstemmelse med EU-kravene fastlagt i artikel 8 i nævnte direktiv.

Uanset ovennævnte krav gennemgik CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsens argumentation og fandt, at det fra et videnskabeligt perspektiv med de forelagte data ikke er påvist, at det australske lægemiddel og EU-sammenligningslægemidlet er identiske (således er fremstillingsstederne ukendt, og den kvantitative sammensætning er ukendt).

Den forelagte undersøgelse godtgør ikke bioækvivalens med et referencelægemiddel, der er godkendt i EU. CHMP konkluderer, at de af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte data ikke underbygger et positivt benefit/risk-forhold for lægemidlet.

Bioækvivalens påvist i forhold til et ikke-EU-sammenligningslægemiddel for

irbesartan/hydrochlorthiazid: Som dokumentation til EU-markedsføringstilladelse for irbesartan/hydrochlorthiazid, 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg og 300 mg/25 mg er der udført følgende bioækvivalensundersøgelse: Bioækvivalensundersøgelse for irbesartan + hydrochlorthiazid, filmovertrukne tabletter, 300/25 mg, sammenlignet med EU-referencelægemidlet COAPROVEL, filmovertrukne tabletter, 300/25 mg. Efterfølgende blev der til den australske generiske ansøgning udført en bioækvivalensundersøgelse med Alembics irbesartan/hydrochlorthiazid, filmovertrukne tabletter, 300 mg/25 mg, sammenlignet med det australske referencelægemiddel AVAPRO HCT, filmovertrukne tabletter, 300 mg, hidrørende fra det australske marked.

Med samme argumentation som beskrevet ovenfor for irbesartan hævder indehaveren af markedsføringstilladelsen, at dataene fra den australske undersøgelse også er gyldige for EU. Efter gennemgang af indehaveren af markedsføringstilladelsens argumentation fastholder CHMP sin udtalelse og konkluderer, at de forelagte data ikke er egnede til at underbygge det positive benefit/risk-forhold for lægemidlet.

• Anmodning om fornyet overvejelse for levetiracetam og dipyridamol:

Nye videnskabelige data: Indehaverne af markedsføringstilladelse har indsendt en anmodning om afkald på bioækvivalensundersøgelse for levetiracetam og en ny bioækvivalensundersøgelse for dipyridamol. Indehaverne af markedsføringstilladelse forelagde ikke ovennævnte videnskabelige data før vedtagelsen af den endelige udtalelse.

I artikel 62, stk. 1, 4. led, i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 32, stk. 4, 3. led, i direktiv 2001/83/EF fastslås: "*Proceduren vedrørende anmodning om fornyet overvejelse må kun vedrøre punkter i den oprindelige udtalelse, som ansøgeren i forvejen har peget på, og den må kun bero på de videnskabelige data, der forelå, da udvalget vedtog den oprindelige udtalelse.*" Disse videnskabelige data kan derfor ikke tages i betragtning ved den fornyede overvejelse.

Positive resultater ved tidligere inspektion og revision af GVK Bio i Hyderabad: Indehaverne af markedsføringstilladelse henviser til, at Det Forenede Kongeriges tilsynsmyndigheder (MHRA) har foretaget en GCP-revision af en undersøgelse udført på centret, uden at der blev konstateret kritiske eller væsentlige brud på GCP, hvorfor CHMP ikke kan begrunde konklusionerne om, at undersøgelserne på GVK Bios center ikke kan være grundlag for påvisning af bioækvivalens. Indehaverne af markedsføringstilladelse noterer sig desuden udtalelsen vedrørende GCP-revisioner foretaget af GVK Bios kunder (dvs. som en angivelse af, at disse revisioner var af dårlig standard, da der ikke blev konstateret alvorlige overtrædelser af GCP på GVK Bios center). Indehaverne af markedsføringstilladelse hævder, at denne generalisering kun kan retfærdiggøres, hvis det dokumenteres, at de enkelte revisioner ikke er udført efter en tilstrækkelig standard. Der er ikke forelagt sådan dokumentation.

CHMP anerkender, at der ikke blev konstateret kritiske mangler ved en række revisioner foretaget af GVK's kunder eller ved inspektioner foretaget af de kompetente myndigheder hos GVK Bio i Hyderabad gennem en lang periode. CHMP finder imidlertid, at den franske lægemiddelstyrelses (ANSM) konstateringer i 2014 har alvorlig betydning for undersøgelsesernes integritet.

Markedsføringstilladelsesindehavernes resultater og dataintegritetskontrol blev ikke fundet tilstrækkelige til at tilsidesætte ANSM's inspektion hos GVK Bio-Hyderabad.

Desuden benytter tilsynsmyndighederne ved inspektionen en stikprøveprocedure, hvor specifikke dele af en given aktivitet undersøges nøje med henblik på, om den er udført i overensstemmelse med alle relevante retningslinjer og bestemmelser. Et vellykket resultat af en bestemt inspektion kan derfor ikke tages som garanti for, at alle processer er korrekt udført i overensstemmelse med GCP. Ligeledes tillader det ikke at se bort fra resultaterne af en tidligere inspektion.

Endelig fastslog CHMP, at GVK Bio ikke fremlagde dokumentation for, at problemet var begrænset til en bestemt periode, bestemte kliniske undersøgelser eller bestemte personer og kliniske aktiviteter. CHMP konkluderede derfor, at alle bioækvivalensundersøgelser med kliniske aktiviteter, der er udført på GVK Bio i Hyderabad, Indien, siden GVK Bio påbegyndte disse aktiviteter i 2004, må anses for upålidelige som dokumentation af benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler.

CHMP fastholder derfor, at det ikke med rimelig sikkerhed kan udelukkes, at kritiske brud på GCP på centret har anfægtet integriteten af de videnskabelige data vedrørende andre bioækvivalensundersøgelser udført på centret, hvorfor undersøgelserne fortsat må betragtes som upålidelige. CHMP er den opfattelse, at disse undersøgelser ikke kan anvendes til at fastlægge bioækvivalens med et EU-referencelægemiddel og derfor ikke underbygger en generisk markedsføringstilladelse.

- **Anmodning om fornyet overvejelse for Nebivolol Neo-Balkanika:**

Indehaveren af markedsføringstilladelse gjorde gældende ikke at have modtaget den officielle underretning om, at lægemidlet var omfattet af artikel 31-indbringelsesproceduren. Oplysninger indsendt på tidspunktet for fornyet overvejelse blev derfor taget i betragtning for at varetage virksomhedens ret til forsvar.

Neo-Balkanika fremlagde den bioækvivalensundersøgelse (PK-05-035), der allerede var indsendt under indbringelsesproceduren som dokumentation for markedsføringstilladelserne for Nebivolol, tabletter, 5 mg, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning og samme fremstillere. CHMP havde i forvejen vurderet denne undersøgelse og konkluderet, at den kan godtages som bevis for bioækvivalens, og at benefit/risk-forholdet for de pågældende markedsføringstilladelser kan anses for positivt.

Som konklusion er der fastslået bioækvivalens med et EU-godkendt referencelægemiddel, hvorfor benefit/risk-forholdet for Nebivolol / Neo Balkanika er positivt.

- **Anmodning om fornyet overvejelse for Nebivolol Genericon Pharma Austria**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt en bioækvivalensundersøgelse for Nebivolol under den fornyede overvejelse. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gjorde ikke brug af retten til at forelægge disse videnskabelige data til vurdering før vedtagelsen af den endelige udtalelse.

I artikel 62, stk. 1, 4. led, i forordning (EF) nr. 726/2004 og artikel 32, stk. 4, 3. led, i direktiv 2001/83/EF fastslås: "*Proceduren vedrørende anmodning om fornyet overvejelse må kun vedrøre punkter i den oprindelige udtalelse, som ansøgeren i forvejen har peget på, og den må kun bero på de videnskabelige data, der forelå, da udvalget vedtog den oprindelige udtalelse.*" Disse videnskabelige data kan derfor ikke tages i betragtning ved den fornyede overvejelse.

- **Samlet konklusion vedrørende den fornyede overvejelse**

På grundlag af samtlige foreliggende data, herunder oplysninger indsendt under den oprindelige vurderingsprocedure og de detaljerede begrundelser for fornyet overvejelse fremsat af markedsføringstilladelsesindehaverne, konkluderede CHMP:

- at benefit/risk-forholdet for Nebivolol/Neo Balkanika er positivt, hvorfor Nebivolol/Neo Balkanika er opført på listen over lægemidler, for hvilke opretholdelsen af markedsføringstilladelsen er godkendt,
- at udvalget fastholder sin anbefaling om suspendering af markedsføringstilladelserne for lægemidler, for hvilke der ikke er godtgjort bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler omfattet af proceduren vedrørende GVK Bio.
- Udvalget gennemgik alle foreliggende data og oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse samt oplysninger fra GVK Bio.
- Udvalget behandlede markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige begrundelser for fornyet vurdering.
- Udvalget konkluderede i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, at oplysningerne til dokumentation af markedsføringstilladelsen er urigtige, og at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for markedsføringstilladelserne for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller begrundelse enten ikke var forelagt eller af CHMP ikke fandtes at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB).
- Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet er positivt til de godkendte indikationer for lægemidlerne i bilag IA indeholdende bendroflumethiazid, bosentan, fexofenadin, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizin, metoclopramid, nebivolol og venlafaxin.

anbefaler CHMP i overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF:

- a. suspendering af markedsføringstilladelserne for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller begrundelse ikke er forelagt eller af CHMP ikke findes fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB), da oplysningerne til dokumentation for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Betingelsen for ophævelse af suspenderingen af de pågældende markedsføringstilladelser fremgår af bilag III.

CHMP anbefaler derfor enstemmigt suspendering af markedsføringstilladelserne for de i bilag IB omhandlede lægemidler.

Nogle af disse lægemidler kan af de enkelte medlemsstater anses for kritisk nødvendige på grundlag af vurderingen af det potentielle uopfyldte medicinske behov. Der tages herunder hensyn til rådigheden over egnede alternative lægemidler i de pågældende medlemsstater og, i givet fald, arten af den behandlede sygdom.

Når medlemsstatens nationale kompetente myndigheder efter disse kriterier anser et lægemiddel for at være kritisk nødvendige, kan suspenderingen af de pågældende

markedsføringstilladelser udskydes så længe som lægemidlet anses for at være kritisk nødvendigt. Perioden for udskydelsen kan ikke overstige 24 måneder, regnet fra Kommissionens beslutning. Hvis medlemsstaten i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af markedsføringstilladelsen i kraft.

For lægemidler, der anses for kritisk nødvendige af medlemsstaten, skal indehaverne af markedsføringstilladelse forelægge en undersøgelse af lægemidlets bioækvivalens med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning.

- b. opretholdelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler, som er påvist at være bioækvivalente med EU-referencelægemidlet (bilag IA), da benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser anses for positivt.