

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Empfehlungen zur Aufrechterhaltung und Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die französische Arzneimittelzulassungsbehörde (ANSM) führte vom 19. bis 23. Mai 2014 bei GVK Biosciences Private Limited im Swarna Jayanthi Gewerbekomplex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Indien, eine Inspektion (Referenznummer der Inspektion: GCP-141001-FR) durch. Im Zusammenhang mit diesem Bericht wird GVK Biosciences Private Limited/Clinogent im Folgenden als „GVK Bio“ bezeichnet.

Im französischen Inspektionsbericht vom 2. Juli 2014, auf den GVK Bio am 18. Juli 2014 geantwortet hat, und im abschließenden Inspektionsbericht vom 21. Juli 2014 wurde über folgende Ergebnisse berichtet: Bei jeder einzelnen der von der ANSM inspizierten 9 Studien wurde Datenmanipulation bei Elektrokardiogrammen (EKGs) nachgewiesen. Diese Datenmanipulationen schüren Zweifel an der Korrektheit aller anderen klinischen Aufzeichnungen über diese neun klinischen Studien. Sie wurden daher von der ANSM als nicht im Einklang mit der Guten Klinischen Praxis (GCP) erachtet und damit als nicht zuverlässig genug, um als Grundlage für Anträge auf Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu dienen. Die Datenmanipulationen wurden über einen Zeitraum durchgeführt, der sich mindestens von Juli 2008 bis 2013 erstreckte. Der systematische Charakter der Datenmanipulationen bei EKGs, der lange Zeitraum, über den sie stattfanden, und die Anzahl der beteiligten Mitarbeiter weisen auf gravierende Mängel im Qualitätssystem der Klinik von GVK Bio in Hyderabad hin. Darüber hinaus offenbarten sie auch Mängel seitens der Mitarbeiter von GVK Bio hinsichtlich der GCP, was Schulung, Bewusstsein und Kenntnis betrifft, hinsichtlich der Einsicht in die Wichtigkeit der Datenintegrität und hinsichtlich des Verständnisses der möglichen Konsequenzen ihrer Handlungen. Des Weiteren fehlt es an Übersicht über die klinischen Studienaktivitäten durch die Prüfer.

Die Schwere der beobachteten Mängel und die fehlende Einhaltung der GCP in der Klinik von GVK Bio in Hyderabad werfen Fragen im Zusammenhang mit der Zuverlässigkeit der zwischen 2008 und 2014 an der inspizierten Einrichtung durchgeführten Studien sowie am klinischen Teil aller anderen, vor 2008 durchgeführten Bioäquivalenzstudien auf.

Am 4. August 2014 leitete die Europäische Kommission ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Der CHMP wurde ersucht, die möglichen Auswirkungen der beobachteten Mängel auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln zu prüfen, die auf der Grundlage von Studien zugelassen wurden, für die klinische Untersuchungen an der inspizierten Einrichtung durchgeführt wurden. Die betroffenen Arzneimittel sind in Anhang I aufgelistet.

Diskussion

Das Befassungsverfahren wurde am 25. September 2014 eingeleitet. Während seiner Plenarsitzung im September 2014 beschloss der CHMP einen Fragenkatalog an das Auftragsforschungsinstitut, um zu klären, ob sich die beobachteten Mängel auf den Zeitraum 2008-2014, auf bestimmte klinische Studien und/oder auf bestimmte klinische Tätigkeiten am Standort Hyderabad eingrenzen ließen.

Während der Sitzung im November 2014, nachdem GVK Biosciences seine Antworten eingereicht und dem CHMP am 22. Oktober 2014 Informationen zu der Angelegenheit vorgelegt hatte, entschied der CHMP, dass GVK Biosciences Pvt. Ltd. keine ausreichenden Belege dafür vorgelegt hatte, dass sich das Problem auf einen bestimmten Zeitraum, bestimmte klinische Studien, bestimmte Personen oder bestimmte klinische Tätigkeiten beschränkte. Der CHMP kam daher zu dem Schluss, dass alle Bioäquivalenzstudien, für die klinische Untersuchungen an der Einrichtung von GVK Biosciences Pvt. Ltd in Hyderabad, Indien, durchgeführt worden waren, ab Beginn dieser Tätigkeiten von GVK Bio im Jahr 2004 als unzuverlässig anzusehen sind und daher keine Rückschlüsse auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis

der jeweils untersuchten Arzneimittel erlauben. Der CHMP beschloss daher, den Umfang der Überprüfung auszuweiten und auch die zwischen 2004 und 2008 durchgeführten Studien einzubeziehen. Es wurde ein Fragenkatalog an die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen verabschiedet, anhand dessen sie aufgefordert wurden, geeignete Daten zum Nachweis der Bioäquivalenz ihrer Arzneimittel mit dem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel vorzulegen.

Nach Vorlage der Antworten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und gebührender Berücksichtigung der Antworten jedes einzelnen wurden die vorgelegten Argumente und Daten in drei Kategorien eingeordnet.

- Kategorie 1: Kein neuer Antrag auf Biowaiver und keine neuen Daten, die die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel belegen (außer Bioäquivalenzstudien, die in der Einrichtung von GVK Biosciences in Hyderabad durchgeführt wurden)
- Kategorie 2: Neuer Antrag auf Biowaiver gestellt
- Kategorie 3: Neue Studie zur Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorgelegt

Erörterungen zu der oben genannten Angelegenheit fanden während der Plenarsitzung des CHMP im Dezember 2014 statt, bei der der Ausschuss der oben erwähnten Einordnung zustimmte.

Erwägungen zu allen Produkten, die im Rahmen dieses Verfahrens geprüft wurden

Solange die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen ist, können Sicherheit und Wirksamkeit nicht von einem EU-Referenzarzneimittel auf ein Generikum extrapoliert werden, da die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes der beiden Arzneimittel unterschiedlich sein kann. Wenn die Bioverfügbarkeit des Generikums höher als die des Referenzarzneimittels ist, kann es zu einer höheren Exposition der Patienten gegenüber dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise zu einem Anstieg der Inzidenz oder des Schweregrades von Nebenwirkungen führen würde. Wenn die Bioverfügbarkeit des Generikums geringer ist als die des Referenzarzneimittels, kann es zu einer niedrigeren Exposition der Patienten gegenüber dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise zu einer Verringerung, einer Verzögerung oder sogar einem Ausbleiben der therapeutischen Wirkung führen würde.

Angesichts des vorstehend Ausgeführten ist bei fehlendem Nachweis der Bioäquivalenz das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht positiv, da Probleme hinsichtlich der Sicherheit, Verträglichkeit oder Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden können.

Über die vorgelegten Studien hinaus betonten einige Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, dass einige Prüfungen und Inspektionen der Einrichtungen von GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, Indien, positive Ergebnisse gebracht hatten, und argumentierten, man könne deshalb davon ausgehen, dass die dort durchgeführten Bioäquivalenzstudien ausreichend seien, eine Zulassung zu rechtfertigen. Im Lichte des Charakters, der Schwere und des Ausmaßes der bei der Inspektion der ANSM im Mai 2014 beobachteten GCP-Mängel kann diese Argumentation jedoch die Verlässlichkeit der fraglichen Studien nicht überzeugend darlegen. Vielmehr liefert keine der erwähnten Prüfungen und Inspektionen, einschließlich derer, die nach dem Aufdecken der GCP-Mängel durch die ANSM-Inspektion in der Einrichtung durchgeführt wurden, hinreichende Gewähr, da möglicherweise ernste Verstöße gegen die GCP nicht erkannt wurden, selbst wenn sie vorlagen. Der CHMP kann also nicht zweifelsfrei ausschließen, dass gravierende Verstöße gegen die GCP in der Einrichtung die fraglichen Studien beeinträchtigt haben. Daher ist der CHMP der Ansicht, dass die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel durch die Studien nicht zuverlässig nachgewiesen wurde.

Die Plausibilität der Ergebnisse und die Kontrollen der Datenintegrität durch die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden nicht als ausreichend angesehen, um auf der

Grundlage der in der Einrichtung von GVK Bio in Hyderabad durchgeführten Studien den Nachweis für die Bioäquivalenz und eine akzeptable Grundlage für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen bieten zu können.

Des Weiteren argumentierte eine Reihe von Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, dass die zu ihren Arzneimitteln erhobenen Pharmakovigilanzdaten keine Probleme ergeben hatten, die auf fehlende Bioäquivalenz schließen ließen, wie z. B. eine geringere Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit. Das Nichtvorliegen von Pharmakovigilanzsignalen bietet jedoch nach Auffassung des CHMP keine hinreichende Gewähr, da nicht erwiesen ist, dass die Pharmakovigilanzmaßnahmen so konzipiert sind, dass solche Signale erkannt werden könnten.

Einige Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen haben Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit Nicht-EU-Referenzarzneimitteln vorgelegt. Laut Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG muss jedoch die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel gezeigt werden, so dass die erwähnten Studien die Kriterien von Artikel 10 nicht erfüllen.

Einige Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen haben Daten aus einer Studie vorgelegt, die ungeklärte, gravierende GCP-Mängel aufweist. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass in diesen Studien aufgrund der gravierenden GCP-Mängel die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nicht zuverlässig gezeigt werden konnte.

Arzneimittel der Kategorie 1

Diese Kategorie umfasst Arzneimittel, für die die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen keine Anträge auf Biowaiver gestellt haben, keine Studien zum Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorgelegt haben, die in einer anderen Einrichtung als der von GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, Indien, durchgeführt worden sind, oder nicht geantwortet haben. Dennoch gaben viele Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, wie im vorigen Abschnitt ausgeführt, unterschiedliche Stellungnahmen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel ab. Diese Stellungnahmen wurden sorgfältig geprüft.

Zusammenfassend kam der CHMP zu dem Schluss, dass angesichts des Nichtvorliegens eines Nachweises für die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel die Wirksamkeit und Sicherheit der betroffenen Arzneimittel der Kategorie 1 nicht nachgewiesen und daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen werden kann.

Arzneimittel der Kategorie 2

Diese Kategorie umfasst Arzneimittel, für die die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen einen Antrag auf Biowaiver gestellt haben (d. h. sie beanspruchen, die Kriterien eines „Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem“ [BCS]-gestützten Biowaivers, wie in Anhang III der „Guideline on the investigation of bioequivalence“ [Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz] (CPMP/EWP/QWP/1401/98) beschrieben, erfüllen und damit die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel nachweisen zu können).

Im Fall von in Anhang IA aufgelisteten Arzneimitteln, die Levetiracetam, Levocetirizin und Metoclopramid enthalten, hält der CHMP einen Antrag auf Biowaiver für akzeptabel. Die Bioäquivalenz ist daher nachgewiesen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist bei diesen Arzneimitteln nach wie vor positiv. Der CHMP empfiehlt daher die Aufrechterhaltung der betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Was die verbleibenden Arzneimittel in Kategorie 2 betrifft, d. h. in Anhang IB aufgelistete Präparate, die Donepezil enthalten, wurde auf folgende Probleme hingewiesen, die den Nachweis der Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel ausschließen:

- Bei Schmelztabletten kann eine Resorption in der Mundhöhle nicht ausgeschlossen werden.
- Unterschiedliche Zusammensetzungen: Das Prüfpräparat enthält problematische sonstige Bestandteile, die u. U. das pharmakokinetische Profil des Arzneimittels verändern (Resorption).

Angesichts des fehlenden Nachweises der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel kann die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Arzneimittel nicht beurteilt und daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen werden. Der CHMP empfiehlt daher die Aussetzung der betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Arzneimittel der Kategorie 3

Diese Kategorie umfasst Arzneimittel, für die die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Daten aus anderen als den in der Einrichtung von GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, Indien, durchgeführten Studien zum Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorgelegt haben.

Der CHMP ist der Auffassung, dass für die folgenden Arzneimittel aus Kategorie 3, d. h. in Anhang IA aufgelistete Präparate, die Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadin, Lansoprazol, Nebivolol und Venlafaxin enthalten, die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel durch die vorgelegten Studienergebnisse belegt ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel ist somit nach wie vor positiv. Der CHMP empfiehlt daher die Aufrechterhaltung der betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Was die verbleibenden Arzneimittel in Kategorie 3 betrifft, d. h. in Anhang IB aufgelistete Präparate, die Clindamycin, Esomeprazol, Phenoxymethylpenicillin und Trimetazidin enthalten, wurde auf folgende Probleme hingewiesen, die den Nachweis der Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel ausschließen:

- Die Identität des Prüfpräparats in der Studie mit dem zugelassenen (in Verkehr gebrachten) Arzneimittel ist nicht geklärt.
- Der vollständige Bericht über die Bioäquivalenzstudie fehlt, es wurde nur eine Studiensynopse eingereicht.
- Das Referenzarzneimittel ist in der EU nicht zugelassen.
- Die Steady-State-Studie für ein Präparat mit modifizierter Freisetzung fehlt.
- Die Studie mit einmaliger Gabe eines Präparats mit modifizierter Freisetzung fehlt.
- Es wurde nur die Synopse einer Pilotstudie vorgelegt.
- Das Prüfpräparat war zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie abgelaufen.
- Der vollständige Bioanalysebericht fehlt.
- Ein Biowaiver für ein Präparat mit niedrigerer Stärke kann nicht erteilt werden, da vergleichende Daten zur Auflösung gemäß Bioäquivalenzrichtlinie nicht vorgelegt wurden.

Des Weiteren stellte der CHMP fest, dass Arzneimittel, die Pravastatin enthalten, aus diesem Verfahren ausgeschlossen werden sollten, da sie nicht in dessen Geltungsbereich fallen.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung des Inspektionsberichts der ANSM, der vorliegenden Daten und aller Argumente, die in den Antworten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgebracht wurden, kam der CHMP während seiner Plenarsitzung im Januar 2015 zu dem Schluss, dass bei Fehlen eines Nachweises der Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des betreffenden Arzneimittels nicht nachgewiesen sind.

Solange die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen ist, können Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit nicht von einem Referenzarzneimittel auf ein Generikum extrapoliert werden, da die Bioverfügbarkeit der beiden Wirkstoffe unterschiedlich sein kann. Wenn die Bioverfügbarkeit des Generikums höher als die des Referenzarzneimittels ist, kann es zu einer höheren Exposition der Patienten gegenüber dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise zu einem Anstieg der Inzidenz oder des

Schweregrades von Nebenwirkungen führen würde. Wenn die Bioverfügbarkeit des Generikums geringer ist als die des Referenzarzneimittels, kann es zu einer niedrigeren Exposition der Patienten gegenüber dem Wirkstoff kommen als beabsichtigt, was möglicherweise zu einer Verringerung, einer Verzögerung oder sogar einem Ausbleiben der therapeutischen Wirkung führen würde. Angesichts dieser Unsicherheiten und der sich daraus möglicherweise ergebenden Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betreffenden Arzneimittel nicht positiv.

Daher wurden vom CHMP, gestützt auf die Bewertung der Antworten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und nach gebührender Berücksichtigung aller von ihnen vorgebrachten Argumente, die folgenden Schlussfolgerungen verabschiedet:

- Im Fall von Arzneimitteln (Anhang IA), für die andere als die in der Einrichtung von GVK Biosciences in Hyderabad, Indien, durchgeführten Bioäquivalenzstudien eingereicht wurden oder für die aufgrund der behaupteten Erfüllung der Kriterien eines „Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem“ (BCS), wie in Anhang III der „Guideline on the investigation of bioequivalence“ [Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz] (CPMP/EWP/QWP/1401/98) beschrieben, ein Biowaiver beantragt wurde und die vom CHMP geprüft und positiv beurteilt wurden (d. h. Arzneimittel, die Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadin, Lansoprazol, Levetiracetam, Levocetirizin, Metoclopramid, Nebivolol und Venlafaxin enthalten), ist der CHMP der Auffassung, dass Bioäquivalenz nachgewiesen wurde.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese in Anhang IA aufgelisteten Arzneimittel ist nach wie vor positiv und der CHMP empfiehlt daher die Aufrechterhaltung der betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

- Was die Arzneimittel (Anhang IB) betrifft, für die keine Bioäquivalenzdaten vorgelegt wurden oder deren Daten vom CHMP als nicht ausreichend angesehen wurden, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die betreffenden Arzneimittel belegen zu können, ist der CHMP der Auffassung, dass die Bioäquivalenz mit einem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde und zog daher den Schluss, dass die im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen gemachten Angaben nicht korrekt sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betreffenden Arzneimittel gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG ist daher nicht positiv.

Der Ausschuss empfiehlt daher, die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen (Anhang IB) auszusetzen, es sei denn, das betreffende Arzneimittel wird von den zuständigen nationalen Behörden als unverzichtbar angesehen. Bei als unverzichtbar angesehenen Arzneimitteln kann die Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen in dem betreffenden Mitgliedstaat aufgeschoben werden, jedoch nicht länger als vierundzwanzig Monate vom Beschluss der Kommission an gerechnet. Sollte ein Mitgliedstaat innerhalb dieses Zeitraums zu der Auffassung gelangen, dass das Arzneimittel nicht mehr unverzichtbar ist, wird die Aussetzung der betreffenden Genehmigung für das Inverkehrbringen wirksam.

Für diese von Mitgliedstaaten als unverzichtbar angesehenen Arzneimittel ist von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 12 Monaten nach dem Beschluss der Kommission eine Studie zur Untersuchung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorzulegen.

Ein in Anhang IB aufgeführtes Arzneimittel kann von einem Mitgliedstaat aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem betreffenden Mitgliedstaat und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden.

Im Fall von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, deren Aussetzung empfohlen wird, kann die Aussetzung nach dem Dafürhalten des CHMP aufgehoben werden, wenn die Bioäquivalenz durch eine Bioäquivalenzstudie mit dem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde.

Überprüfungsverfahren

Nachdem der CHMP in seiner Sitzung im Januar 2015 sein Gutachten angenommen hatte, gingen Anträge auf Überprüfung von folgenden Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma und Labesfal Genéricos (für Alendronat);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG und Torrent Pharma GmbH/Torrent Pharma SRL (für Irbesartan Hydrochlorothiazid und Irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd und betapharm Arzneimittel GmbH (für Dipyridamol und Levetiracetam);
4. Neo Balkanika (für Nebivolol);
5. Genericon Pharma Austria (für Nebivolol).

Zur Unterstützung ihrer Anträge auf Überprüfung reichten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Begründungen ein, in denen sie argumentieren, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis ihrer Arzneimittel, die einer Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterliegen, positiv ist. Die eingereichten Begründungen wurden vom CHMP berücksichtigt und beurteilt.

Nachstehend sind die Schlussfolgerungen des CHMP zu den Punkten, die in den Begründungen der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannt sind, aufgeführt.

- **Antrag auf Überprüfung für Alendronat:**

Wichtigkeit der Alendronat-Therapie für Patienten: Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führen das Argument der Wichtigkeit der Alendronat-Therapie für Patienten und der ständigen Verfügbarkeit des Arzneimittels zur Gewährleistung der öffentlichen Gesundheit an.

Es wird anerkannt, dass Alendronat eine wichtige Rolle bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose einnimmt. Allerdings können statt der einer Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterliegenden Arzneimittel andere Generika oder das Originalpräparat verschrieben werden. Darüber hinaus wird auf das Gutachten des CHMP verwiesen, in dem festgestellt wird, dass die Arzneimittel von einzelnen Mitgliedstaaten aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter Alternativen in dem/den betreffenden Mitgliedstaat(en) und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden können. Wenn die zuständigen nationalen Behörden eines Mitgliedstaates auf der Grundlage dieser Kriterien ein Arzneimittel als unverzichtbar ansehen, kann die Aussetzung der betreffenden Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen so lange verschoben werden, wie das Arzneimittel als unverzichtbar angesehen wird (Zeitraum, der ab dem Beschluss der Kommission vierundzwanzig Monate nicht überschreiten darf).

Der CHMP ist der Ansicht, dass dieses Argument die Notwendigkeit des Nachweises einer Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel aus der EU nicht ersetzt, um auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der betreffenden Arzneimittel zu schließen.

Nicht alle Phasen der Studie bei GVK Bio durchgeführt: Für die ursprüngliche Einreichung hatte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Bioäquivalenzstudie eingereicht, in der sein Prüfpräparat Alendronat Natrium 70 mg Tabletten mit dem europäischen Originalpräparat, Fosamax 70 mg Tabletten, bei gesunden, erwachsenen, männlichen Probanden im Nüchternzustand verglichen wurde. Die klinische Phase fand bei GVK Bio statt; die bioanalytische, die pharmakokinetische und die statistische Phase der Studie hingegen wurden von einem anderen Auftragsforschungsinstitut durchgeführt.

Es wurden bedenkliche Befunde am Prüfzentrum, an dem die Studie durchgeführt wurde, festgestellt. Angesichts der Schwere der festgestellten Mängel werden die an dem Prüfzentrum gewonnenen Daten vom CHMP als unzuverlässig erachtet. Daher ist der CHMP der Auffassung, dass die Analyse der Plasmaproben bei einem anderen Auftragsforschungsinstitut die Tatsache, dass die gewonnenen Daten unzuverlässig sind, nicht ausgleicht.

Der CHMP ist der Ansicht, dass das von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebrachte o. g. Argument die Notwendigkeit des Nachweises einer Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel aus der EU nicht ersetzt, um auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der betreffenden Arzneimittel zu schließen, und sollte daher zurückgewiesen werden.

Einreichung neuer wissenschaftlicher Daten: Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen teilten dem CHMP mit, dass sie Maßnahmen für eine neue Bioäquivalenzstudie eingeleitet haben. Diese Information wurde zur Kenntnis genommen. Da jedoch im Rahmen des Verfahrens gemäß Artikel 31 keine Daten aus dieser Bioäquivalenzstudie eingereicht wurden, wurde sie in der Überprüfung nicht berücksichtigt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss immer noch die Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel aus der EU nachweisen, damit auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels geschlossen werden kann.

Erfahrung nach der Markteinführung: Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bringt das Argument der Langzeit-Erfahrung von nahezu sieben Jahren nach der Markteinführung für Alendronsäure-haltige Arzneimittel vor.

Der CHMP stellte fest, dass die von den zuständigen Behörden berichteten Pharmakovigilanzdaten keine Probleme ergeben hatten, die auf fehlende Bioäquivalenz schließen ließen, wie z. B. eine geringere Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit. Allerdings ist der CHMP der Auffassung, dass die Pharmakovigilanzaktivitäten ein Signal in Bezug auf die Wirksamkeit oder Sicherheit und Verträglichkeit wahrscheinlich nicht aufdecken konnten und das Fehlen eines Pharmakovigilanz-Signals keine hinreichende Versicherung ist, um ohne den Nachweis einer Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel aus der EU auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels schließen zu können.

Abschließend wird festgestellt, dass die Bioäquivalenz für ein Generikum in Übereinstimmung mit den Kriterien in Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG und der „Guideline on the investigation of bioequivalence“ [Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz] nachgewiesen werden sollte.

Aus den o. g. Gründen kann der fehlende Nachweis von Bioäquivalenz nicht durch Daten aus der Erfahrung nach der Markteinführung ersetzt werden.

- **Antrag auf Überprüfung von Irbesartan und Irbesartan Hydrochlorothiazid:**

Nachgewiesene Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel außerhalb der EU für Irbesartan: Für das EU-Zulassungsdossier für Irbesartan 75, 150 und 300 mg Tabletten wurde die folgende Bioäquivalenzstudie durchgeführt: Bioäquivalenzstudie zu Irbesartan Filmtabletten unter Verwendung der 300 mg-Stärke im Vergleich zum EU-Referenzarzneimittel APROVEL 300 mg Filmtabletten. Im Anschluss daran wurde für das australische Generika-Dossier eine Bioäquivalenzstudie unter Verwendung von Irbesartan Filmtabletten 300 mg im Vergleich zum australischen Referenzarzneimittel AVAPRO 300 mg Filmtabletten durchgeführt, das vom australischen Markt bezogen wurde.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gibt an, dass die im Zuge der australischen Studie gewonnenen Daten für die EU dennoch gelten. Darüber hinaus erklärt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG „Interpretationsspielraum“ hat und nicht spezifisch erwähnt wird, dass ein EU-Referenzarzneimittel

verwendet werden muss. Laut dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird dies ausschließlich in der „Guideline on the investigation of bioequivalence“ [Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz] erwähnt. Abschließend führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass eine Wiederholung der Bioäquivalenzstudie zur Bestätigung dessen, was der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereits weiß, führen würde, d. h., dass das Irbesartan-Prüfpräparat mit dem EU-Referenzarzneimittel bioäquivalent ist. In diesem Fall würden Freiwillige unnötigerweise einem Arzneimittel ohne eindeutigen Bedarf ausgesetzt werden, was vom ethischen Standpunkt aus nicht akzeptabel ist.

Für gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG zugelassene Generika ist der Nachweis der Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel Voraussetzung. Dieses Referenzarzneimittel muss in der EU gemäß den in Artikel 6 beschriebenen EU-Verfahren und in Übereinstimmung mit den in Artikel 8 der besagten Richtlinie definierten Anforderungen der EU zugelassen sein.

Unbeschadet der o. g. Voraussetzung überprüfte der CHMP die Argumentation des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen und war vom wissenschaftlichen Standpunkt aus der Ansicht, dass anhand der vorgelegten Daten nicht nachgewiesen wird, dass das australische und das EU-Referenzarzneimittel identisch sind (z. B. Produktionsstätten sind unbekannt, die quantitativen Zusammensetzungen sind unbekannt).

Die vorgelegte Studie weist die Bioäquivalenz mit dem in der EU zugelassenen Referenzarzneimittel nicht nach. Schlussfolgernd ist der CHMP der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Unterstützung des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels nicht angemessen sind.

Nachgewiesene Bioäquivalenz mit einem Referenzarzneimittel außerhalb der EU für Irbesartan Hydrochlorothiazid: Für das EU-Zulassungsdossier für Irbesartan/Hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg und 300 mg/25 mg wurde die folgende Bioäquivalenzstudie durchgeführt: Bioäquivalenzstudie zu Irbesartan + Hydrochlorothiazid Filmtabletten unter Verwendung der 300/25 mg-Stärke im Vergleich zum EU-Referenzarzneimittel COAPROVEL 300/25 mg Filmtabletten. Im Anschluss daran wurde für das australische Generika-Dossier eine Bioäquivalenzstudie unter Verwendung von Irbesartan Hydrochlorothiazid Filmtabletten 300 mg/25 mg von Alembic im Vergleich zum australischen Referenzarzneimittel AVAPRO HCT 300 mg Filmtabletten durchgeführt, das vom australischen Markt bezogen wurde.

Beruhend auf der gleichen Argumentation wie oben für Irbesartan beschrieben gibt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen an, dass die im Zuge der australischen Studie gewonnenen Daten für die EU dennoch gelten. Unter Berücksichtigung der Argumentation der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bestätigt der CHMP seinen Standpunkt und schlussfolgert, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten zur Unterstützung des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels nicht angemessen sind.

- **Antrag auf Überprüfung für Levetiracetam und Dipyridamol:**

Neue wissenschaftliche Daten: Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten einen Antrag auf Biowaiver für Levetiracetam und eine neue Bioäquivalenzstudie für Dipyridamol ein. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichten die o. g. wissenschaftlichen Daten nicht vor Verabschiedung des ersten Gutachtens ein.

Gemäß Artikel 62 Absatz 1 Unterabsatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 32 Absatz 4 Unterabsatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG gilt Folgendes: „Im Rahmen des Überprüfungsverfahrens können nur diejenigen Punkte des Gutachtens behandelt werden, die der Antragsteller zuvor benannt hat, und nur die wissenschaftlichen Daten können berücksichtigt werden, die bei Annahme des

ursprünglichen Gutachtens durch den Ausschuss zur Verfügung standen.“ Daher können diese wissenschaftlichen Daten während des Überprüfungsverfahrens nicht berücksichtigt werden.

Positive Inspektion und Prüfungsvergangenheit der Einrichtung von GVK Bio in Hyderabad: Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentieren auf Grundlage der Tatsache, dass bei einer GCP-Prüfung durch die MHRA einer in der Einrichtung durchgeführten Studie keine gravierenden oder schweren Verstöße gegen die GCP festgestellt werden konnten, dass die Schlussfolgerungen des CHMP, dass man sich auf in der Einrichtung von GVK Bio durchgeführte Studien für den Nachweis von Bioäquivalenz nicht stützen kann, nicht gerechtfertigt sind. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geben auch an, dass sie das Gutachten in Bezug auf die GCP-Prüfungen, die von Kunden von GVK Bio durchgeführt wurden, zur Kenntnis nehmen (d. h., in dem erklärt wird, dass diese Prüfungen nicht dem Standard entsprachen, da sie keine schweren Verstöße gegen die GCP in der Einrichtung von GVK Bio feststellten). Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentieren, dass diese Verallgemeinerung nur gerechtfertigt sein kann, wenn Belege dafür vorgelegt werden, dass einzelne Prüfungen nicht unter Einhaltung angemessener Standards durchgeführt wurden, und dass derartige Belege nicht vorgelegt wurden.

Der CHMP erkennt an, dass eine Reihe von Prüfungen von Kunden von GVK und Inspektionen der zuständigen Behörden bei GVK Bio in Hyderabad über einen langen Zeitraum ohne gravierende Befunde durchgeführt wurden. Allerdings ist der CHMP der Ansicht, dass die Befunde der ANSM im Jahr 2014 in Bezug auf die Auswirkungen auf die Integrität der Studien schwerwiegend waren.

Die Ergebnisse und Kontrollen der Datenintegrität durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden als nicht hinreichend erachtet, um die Befunde der ANSM-Inspektion in der Einrichtung von GVK Bio in Hyderabad zu überwiegen.

Darüber hinaus folgen Inspektionen durch Arzneimittelzulassungsbehörden einem Stichprobenverfahren, bei dem spezifische Teile einer bestimmten Aktivität detailliert betrachtet werden, um festzustellen, ob deren Durchführung alle entsprechenden Leitlinien und Vorschriften erfüllt. Das heißt, dass ein erfolgreiches Ergebnis bei einer bestimmten Inspektion nicht als Garantie dafür verstanden werden kann, dass alle Verfahren korrekt abgewickelt werden und GCP-konform sind. Es erlaubt auch nicht, dass die Befunde einer vorherigen Inspektion ignoriert werden können.

Abschließend stellte der CHMP fest, dass GVK Bio keine Belege für den Nachweis vorgelegt hat, dass das Problem auf einen spezifischen Zeitraum oder spezifische klinische Studien oder spezifische Einzelpersonen und klinische Aktivitäten beschränkt war. Der CHMP kam daher zu dem Schluss, dass alle Bioäquivalenzstudien, für die klinische Untersuchungen an der Einrichtung von GVK Bio in Hyderabad, Indien, durchgeführt worden waren, ab Beginn dieser Tätigkeiten von GVK Bio im Jahr 2004 als unzuverlässig anzusehen sind und daher keine Rückschlüsse auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der jeweils untersuchten Arzneimittel erlauben.

Der CHMP bestätigt daher, dass nicht ohne begründeten Zweifel ausgeschlossen werden kann, dass gravierende GCP-Verstöße in der Einrichtung die Integrität der wissenschaftlichen Daten anderer Bioäquivalenzstudien, die in der Einrichtung durchgeführt wurden, nicht beeinflusst haben, und dass die Studien daher unzuverlässig bleiben. Der CHMP ist der Meinung, dass diese Studien zum Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nicht verwendet werden und daher eine Genehmigung für das Inverkehrbringen als Generikum nicht unterstützen können.

- **Antrag auf Überprüfung für Nebivolol Neo-Balkanika:**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, die offizielle Mitteilung über den Einschluss des Arzneimittels in das Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 nicht erhalten zu haben. Daher wurden die zum Zeitpunkt der Überprüfung eingereichten Informationen berücksichtigt, um das Recht des Unternehmens auf Verteidigung zu sichern.

Neo-Balkanika reichte die Bioäquivalenzstudie (PK-05-035) ein, die bereits während des Befassungsverfahrens zur Unterstützung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Nebivolol 5 mg Tabletten mit der gleichen qualitativen und quantitativen Zusammensetzung und den gleichen Herstellern eingereicht worden war. Der CHMP hatte diese Studie bereits beurteilt und geschlussfolgert, dass sie als akzeptabler Nachweis der Bioäquivalenz angesehen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen als positiv erachtet werden kann.

Schlussendlich wird die Bioäquivalenz mit einem zugelassenen EU-Referenzarzneimittel bestätigt und daher kann geschlussfolgert werden, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nebivolol/Neo Balkanika positiv ist.

- **Antrag auf Überprüfung für Nebivolol Genericon Pharma Austria:**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte im Zuge der Überprüfung eine Bioäquivalenzstudie für Nebivolol ein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen machte nicht von seinem Recht Gebrauch, die o. g. wissenschaftlichen Daten zur Beurteilung vor Verabschiedung des ersten Gutachtens einzureichen.

Gemäß Artikel 62 Absatz 1 Unterabsatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 32 Absatz 4 Unterabsatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG gilt Folgendes: *„Im Rahmen des Überprüfungsverfahrens können nur diejenigen Punkte des Gutachtens behandelt werden, die der Antragsteller zuvor benannt hat, und nur die wissenschaftlichen Daten können berücksichtigt werden, die bei Annahme des ursprünglichen Gutachtens durch den Ausschuss zur Verfügung standen.“* Daher können diese wissenschaftlichen Daten während des Überprüfungsverfahrens nicht berücksichtigt werden.

- **Gesamtschlussfolgerung zur Überprüfung**

Auf Grundlage der Gesamtheit der verfügbaren Daten, einschließlich der während des ursprünglichen Beurteilungsverfahrens eingereichten Informationen und der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten detaillierten Begründungen für eine Überprüfung,

- schlussfolgerte der CHMP, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nebivolol/Neo Balkanika positiv ist. Daher wird Nebivolol/Neo Balkanika in die Liste der Arzneimittel, für die eine Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen wird, aufgenommen.
- bestätigte der CHMP seine vorherige Empfehlung zur Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die eine Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Arzneimittel, die vom GVK-Bio-Verfahren betroffen sind.
- Der Ausschuss prüfte sämtliche verfügbaren Daten und Informationen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, sowie die von GVK Bio gemachten Angaben.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Begründungen für eine Überprüfung, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegt wurden.

- Der Ausschuss zog im Einklang mit Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Schluss, dass die im Zusammenhang mit der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Begründungen nicht vorgelegt oder deren Daten vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können, nicht positiv ist (Anhang IB).
- Im Fall von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von in Anhang IA aufgeführten Arzneimitteln, die Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadin, Lansoprazol, Levetiracetam, Levocetirizin, Metoclopramid, Nebivolol und Venlafaxin enthalten, stellte der Ausschuss fest, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis in den zugelassenen Anwendungsgebieten positiv ist –

empfiehlt der CHMP daher gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG:

- a. die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Begründungen nicht vorgelegt oder deren Daten vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können (Anhang IB), auszusetzen, da die im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den betreffenden Arzneimitteln gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht positiv ist.

Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist in Anhang III dargelegt.

Aus diesem Grund empfiehlt der CHMP einvernehmlich, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang IB genannten Arzneimittel auszusetzen.

Einige dieser Arzneimittel können von einzelnen Mitgliedstaaten aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem betreffenden Mitgliedstaat und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden.

Wenn die zuständigen nationalen Behörden eines Mitgliedstaates auf der Grundlage dieser Kriterien ein Arzneimittel als unverzichtbar ansehen, kann die Aussetzung der betreffenden Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen so lange verschoben werden, wie das Arzneimittel als unverzichtbar angesehen wird. Diese Verschiebung darf einen Zeitraum von vierundzwanzig Monaten vom Beschluss der Kommission an gerechnet nicht überschreiten. Sollte der jeweilige Mitgliedstaat innerhalb dieses Zeitraums zu der Auffassung gelangen, dass das Arzneimittel nicht mehr unverzichtbar ist, wird die Aussetzung der betreffenden Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen wirksam.

Für diese von Mitgliedstaaten als unverzichtbar angesehenen Arzneimittel muss von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 12 Monaten nach dem Beschluss der Kommission eine Studie zur Untersuchung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorgelegt werden.

- b. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen ist (Anhang IA), aufrechtzuerhalten, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel positiv ist.