

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Für ein Arzneimittel, dem nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG die Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden ist oder für das eine entsprechende Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt wird, ist die Bioäquivalenz erforderlich, um zu dem Schluss zu kommen, dass die Wirksamkeit und Sicherheit mit denen des Referenzarzneimittels vergleichbar sind.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd ist ein Auftragsforschungsinstitut (contract research organisation, CRO), das die analytischen und klinischen Teile von Studien zur Bioäquivalenz durchführt, von denen einige zur Stützung von Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln in der EU herangezogen wurden.

Bei Inspektionen zur Überprüfung der Einhaltung der guten klinischen Praxis (good clinical practice, GCP) durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) Österreichs und die Aufsichtsbehörde für das Gesundheitswesen (IGZ) der Niederlande im Februar 2016 bei Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Chennai, Indien wurden kritische Feststellungen gemacht.

Darüber hinaus wurde eine Studie untersucht, die am Standort von Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd in Coimbatore durchgeführt wurde. An beiden Standorten (Chennai und Coimbatore) werden dieselben Vorschriften eingehalten.

In Anbetracht der kritischen Feststellungen der Inspektion und der Notwendigkeit des Schutzes der öffentlichen Gesundheit in der EU waren mehrere Mitgliedstaaten der Ansicht, es sei im Interesse der Union, die Angelegenheit an den CHMP zu verweisen und eine Überprüfung der Auswirkungen der vorstehend genannten Feststellungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die von den Mitgliedstaaten auf der Basis der jeweiligen an diesen Standorten zwischen Juni 2012 und Juni 2016 durchgeführten Studien genehmigt worden sind, sowie auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis anhängiger Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, die solche Studien beinhalten, zu ersuchen.

Der CHMP wurde insbesondere um ein Gutachten nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG darüber ersucht, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für diese Arzneimittel aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten und ob Anträgen auf Genehmigungen für das Inverkehrbringen stattgegeben werden sollte.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Feststellungen der österreichischen und niederländischen Inspektionen lassen gravierende Bedenken in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems bei Micro Therapeutics Research LTd, Indien aufkommen. Die Daten von Bioäquivalenzstudien, die bei den zuständigen Behörden eingereicht worden sind, um die Bioäquivalenz der Arzneimittel mit dem jeweiligen Originalpräparat aufzuzeigen, werden als unzuverlässig betrachtet. Daher ist die Bioäquivalenz für diese Arzneimittel nicht erwiesen.

Auf der Grundlage der während des Verfahrens eingereichten Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass für die Arzneimittel Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg Filmtabletten; Memantine Pharmscope 10 mg und 20 mg; Memantine DAWA 10 mg und 20 mg; Morysa 10 mg und 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg und 5 mg Tabletten die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel gezeigt wurde, und empfahl die Aufrechterhaltung dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen. Für die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Hydrokortison Alternova (Orifarm) und Hydrokortison BBS gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der/die Mitgliedstaat(en) prüfen muss/müssen, ob die Verbindung zwischen dem vorgeschlagenen Arzneimittel und den in der Fachliteratur gemäß Anhang I der

Richtlinie 2001/83/EG beschriebenen Arzneimitteln ausreichend erwiesen ist, da die Anträge sich auf Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG („allgemeine medizinische Verwendung“) beziehen.

Bei Fehlen des Nachweises der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel können die Anforderungen von Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG nicht als erfüllt angesehen werden, die Wirksamkeit und Sicherheit der betreffenden Arzneimittel können nicht nachgewiesen werden, und daher kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis für diese Arzneimittel nicht als positiv gewertet werden. Der CHMP empfiehlt daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle verbleibenden Arzneimittel, die von diesem Befassungsverfahren betroffen sind (Anhang IB), da die Bioäquivalenz mit den EU-Referenzarzneimitteln nicht erwiesen ist.

Der Ausschuss empfiehlt darüber hinaus, die betroffenen Genehmigungen für das Inverkehrbringen auszusetzen, es sei denn, das betreffende Arzneimittel wird von den zuständigen nationalen Behörden als unverzichtbar angesehen.

Ein zugelassenes Arzneimittel kann von den EU-Mitgliedstaaten aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem betreffenden EU-Mitgliedstaat und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden.

Bei als unverzichtbar angesehenen Arzneimitteln kann die Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen in den betreffenden EU-Mitgliedstaaten aufgeschoben werden, jedoch nicht länger als vierundzwanzig (24) Monate vom Beschluss der Kommission an gerechnet. Sollte(n) der/die EU-Mitgliedstaat(en) innerhalb dieses Zeitraums zu der Auffassung gelangen, dass ein Arzneimittel nicht mehr unverzichtbar ist, wird die Aussetzung der betreffenden Genehmigung für das Inverkehrbringen wirksam.

Für alle anderen Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Gegenstand dieser Befassung sind, vertritt der CHMP die Ansicht, dass die Antragsteller keine Informationen vorgelegt haben, die eine Feststellung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel zulassen, und daher erfüllen die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen derzeit nicht die Zulassungskriterien.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Arzneimittel, für die die klinischen und/oder bioanalytischen Teile der Studien zur Bioäquivalenz zwischen Juni 2012 und Juni 2016 bei Micro Therapeutic Research Labs Limited durchgeführt wurden.
- Der Ausschuss prüfte sämtliche verfügbaren Daten und Informationen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen/Antragstellern vorgelegt wurden, sowie die von Micro Therapeutic Research Labs Limited gelieferten Informationen.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Angaben, mit denen die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und die Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestützt wurden, nicht korrekt sind und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig eingestuft wird für:
 - Arzneimittel mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die alternative Daten oder eine Begründung eingereicht, aber von dem CHMP als nicht ausreichend für den Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel angesehen wurden;

- Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die keine alternativen Daten bzw. keine Begründung vorgelegt wurden.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass sowohl für Genehmigungen für das Inverkehrbringen als auch für Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die alternative Daten vorlagen, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv betrachtet wird.

Daher zieht der CHMP gemäß Artikel 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG die nachstehenden Schlussfolgerungen:

- a. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die Bioäquivalenzdaten oder sonstige Begründungen nicht vorgelegt oder vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können, sollten ausgesetzt werden, da die im Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht als günstig erachtet wird.

Einige dieser zugelassenen Arzneimittel können von den einzelnen EU-Mitgliedstaaten aufgrund eines möglichen unbefriedigten medizinischen Bedarfs, der mangelnden Verfügbarkeit geeigneter alternativer Arzneimittel in dem/den betreffenden EU-Mitgliedstaat(en) und ggf. der Natur der zu behandelnden Krankheit als unverzichtbar angesehen werden. Wenn die zuständigen nationalen Behörden der EU-Mitgliedstaaten 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(n) der/die jeweilige(n) EU-Mitgliedstaat(en) 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 EU-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.

Für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Bioäquivalenz mit einem gültigen EU-Referenzarzneimittel basierend auf relevanten Daten gemäß den Anforderungen des Artikels 10 der Richtlinie 2001/83/EG (z. B. eine Bioäquivalenzstudie, die mit dem EU-Referenzarzneimittel durchgeführt wurde) nachweisen.

- b. Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die Daten oder sonstige Begründungen nicht vorgelegt oder vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel belegen zu können, erfüllen nicht die Kriterien für eine Genehmigung, da die für die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 26 der Richtlinie 2001/83/EG als nicht positiv eingestuft wird.
- c. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde, sollten aufrecht erhalten werden, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen als positiv eingestuft wird.

- d. Bioäquivalenz mit einem gültigen EU-Referenzarzneimittel wurde für die in Anhang Ia des Gutachtens des CHMP aufgeführten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen nachgewiesen.