

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die spanische Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte (AEMPS) führte eine Ferninspektion der guten klinischen Praxis (Good Clinical practice, GCP) der Bioäquivalenzeinrichtungen bei Synapse Labs Pvt. Ltd. (im Folgenden als „Synapse“ bezeichnet), einem Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization, CRO) in Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Indien) und Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, (Indien) durch.

Die im Rahmen der Inspektion gemeldeten Ergebnisse geben Anlass zu ernsthaften Zweifeln an der Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Daten aus Bioäquivalenzstudien (klinischer und bioanalytischer Teil), die bei dem CRO durchgeführt wurden. Bei der Inspektion wurden Studien über den Zeitraum 2009–2019 und das Qualitätsmanagementsystem (QMS) von Synapse über den Zeitraum 2009–2022 untersucht. Es wurden fünf (5) kritische Feststellungen (Critical Findings, CF) und eine (1) wesentliche Feststellung ermittelt:

- Das CRO konnte die Angemessenheit der computergestützten Systeme/Bioanalyse und der Datenverwaltung zur Gewährleistung der Integrität der bioanalytischen und klinischen Daten nicht nachweisen. Insgesamt fehlte es dem CRO bis 2023 an robusten QMS-Maßnahmen, -Verfahren und -Kontrollen in Bezug auf die Datenintegrität der generierten Daten (4 CF).
- In über 20 Studien, die von 2013 bis 2018 durchgeführt wurden, wurden signifikante pharmakokinetische Anomalien beobachtet (d. h. mehrere Paare von Studienteilnehmern mit sich überschneidenden Plasmakonzentrations-Zeit-Profilen). Mangels einer anderen akzeptablen Begründung würde dies als mit einer Profilduplikation einhergehend angesehen werden (1 CF).
- Die Quelldokumentation für klinische und bioanalytische Forschung wurde nicht klar und eindeutig ermittelt (1 wesentliche Feststellung).
- Das CRO erkannte die meisten der ermittelten Feststellungen an. Es wurden keine wesentlichen Unstimmigkeiten oder sachlichen Fehler gemeldet. Das CRO konnte eine mögliche vorsätzliche falsche Darstellung von Daten nicht ausschließen, was ebenfalls als potenzielle Beeinträchtigung des QMS des CRO und der von dem CRO infolge der Inspektion durchgeführten Untersuchungen angesehen wird.

Aufgrund des bereichsübergreifenden und systematischen Charakters der Feststellungen, die über mehrere Jahre beobachtet wurden und im Zusammenhang mit denen das QMS ebenfalls beeinträchtigt wurde, wird davon ausgegangen, dass diese sich direkt auf die Einhaltung der GCP und die Zuverlässigkeit der Daten auswirken, was ernsthafte Zweifel an der Annehmbarkeit sowohl der von Synapse generierten analytischen als auch klinischen Daten aufkommen lassen würde.

Am 27. Juni 2023 leitete Spanien ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die von den Mitgliedstaaten auf der Grundlage von in Einrichtungen von Synapse durchgeführten Studien zugelassen wurden, sowie die Auswirkungen auf ausstehende Verfahren zu bewerten, und eine Empfehlung bezüglich der Frage abzugeben, ob die betreffenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Schwere und der Umfang der Feststellungen, die im Anschluss an die von der AEMPS im November 2020 und 2022 durchgeführte Inspektion in Bezug auf die bei Synapse generierten Daten ermittelt wurden, deuteten darauf hin, dass das Qualitätsmanagementsystem beeinträchtigt war, und geben

Anlass zu ernsthaften Zweifeln an der Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Daten der Bioäquivalenzstudien (klinischer und bioanalytischer Teil), die beim CRO durchgeführt wurden.

Um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der betreffenden Arzneimittel nachzuweisen, wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Antragsteller der von diesem Verfahren betroffenen Arzneimittel aufgefordert, zu den Auswirkungen der ernsthaften Bedenken hinsichtlich der Eignung des Qualitätsmanagementsystems und der allgemeinen Zuverlässigkeit der bei Synapse generierten Daten auf ihre Genehmigung für das Inverkehrbringen oder Anträge Stellung zu nehmen und anhand alternativer Daten Nachweise für die Bioäquivalenz (z. B. Bioäquivalenzstudien) mit dem EU-Referenzarzneimittel vorzulegen.

Anträge auf Generika, d. h. gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG, müssen die Bioäquivalenz nachweisen. Der Zweck der Feststellung der Bioäquivalenz besteht darin, die Gleichwertigkeit der biopharmazeutischen Qualität zwischen dem Generikum und einem Referenzarzneimittel nachzuweisen, um die Überbrückung präklinischer Tests und klinischer Prüfungen im Zusammenhang mit dem Referenzarzneimittel zu ermöglichen. Es werden nur Referenzarzneimittel akzeptiert, die gemäß Artikel 6 der genannten Richtlinie und in Übereinstimmung mit den Bestimmungen von Artikel 8 derselben Richtlinie zugelassen sind.

Wenn die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen ist, können die Sicherheit und Wirksamkeit nicht von dem EU-Referenzarzneimittel auf das Generikum extrapoliert werden, da die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs der beiden Arzneimittel möglicherweise nicht innerhalb der vorab festgelegten akzeptablen Grenzwerte liegt. Diese Grenzwerte werden festgelegt, um eine vergleichbare *In-vivo*-Leistung, d. h. Ähnlichkeit im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit, zu gewährleisten. Wenn die Bioverfügbarkeit des Generikums höher ist als der vorab festgelegte obere Grenzwert, kann es aufgrund der Bioverfügbarkeit des Referenzarzneimittels zu einer höheren Exposition der Patienten gegenüber dem Wirkstoff als beabsichtigt kommen, was möglicherweise einen Anstieg der Inzidenz bzw. der Schwere von Nebenwirkungen zur Folge hätte. Ist die Bioverfügbarkeit des Generikums niedriger als der vorab festgelegte untere Grenzwert, kann es aufgrund der Bioverfügbarkeit des Referenzarzneimittels zu einer niedrigeren Exposition gegenüber dem Wirkstoff als beabsichtigt kommen, was möglicherweise eine Verringerung der Wirksamkeit, eine Verzögerung oder sogar ein Ausbleiben der therapeutischen Wirkung zur Folge hätte.

Bei Anträgen für Hybridarzneimittel, d. h. gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG, und für allgemein medizinisch verwendete Arzneimittel, d. h. gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG, wird die Notwendigkeit von Bioäquivalenzstudien von Fall zu Fall bestimmt. Wenn es jedoch als von grundlegender Bedeutung angesehen wurde, die Äquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel oder mit dem Arzneimittel, das in der vorgelegten wissenschaftlichen Literatur genannt wird, nachzuweisen, um eine Überbrückung der präklinischen Tests und der klinischen Prüfungen im Zusammenhang mit dem Referenzarzneimittel oder der vorgelegten wissenschaftlichen Literatur zu ermöglichen, gelten dieselben Grundsätze. In Ermangelung zuverlässiger Daten, die die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel, oder, für allgemein medizinisch verwendete Arzneimittel, mit dem in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel belegen, konnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die nur auf der Grundlage von bei Synapse generierten Daten zum Nachweis der Bioäquivalenz entweder zugelassen sind oder für die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt wurde, nicht als positiv angesehen werden, da die Möglichkeit von Problemen bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit oder Wirksamkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Der CHMP kann nicht zweifelsfrei ausschließen, dass die Gültigkeit und Zuverlässigkeit der genannten Studien durch kritische Verstöße gegen die gute klinische Praxis beeinflusst wurden, und ist der Ansicht, dass die Studien nicht als Grundlage für die Feststellung der Bioäquivalenz gegenüber dem EU-Referenzarzneimittel herangezogen werden können. Zwar wird anerkannt, dass die in der

Vergangenheit bei Synapse durchgeführten Audits oder Inspektionen möglicherweise zu positiven Ergebnissen geführt haben, jedoch garantiert das Fehlen von Feststellungen nicht, dass die Daten nicht beeinträchtigt wurden, da Verstöße gegen die GCP möglicherweise vorhanden waren, aber nicht erkannt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass die Feststellungen in Bezug auf die bei Synapse generierten Daten umfassendere Probleme in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems und die allgemeine Zuverlässigkeit aller bei Synapse generierten Daten widerspiegeln und dass keine Überprüfung bzw. kein Audit unzuverlässiger Daten verwendet werden kann, um die Bedenken auszuräumen. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Argumente nicht belegen, dass auf diese Studien zurückgegriffen werden kann.

Ferner bietet das Nichtvorliegen von Pharmakovigilanzsignalen nach Auffassung des CHMP keine hinreichende Gewähr, da nicht erwiesen ist, dass die Pharmakovigilanzmaßnahmen so konzipiert sind, dass solche Signale erkannt werden könnten. Noch wichtiger ist, dass Pharmakovigilanzmaßnahmen den Nachweis der Bioäquivalenz nicht ersetzen können.

Es wurden Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit Nicht-EU-Referenzarzneimitteln vorgelegt. Nicht-EU-Arzneimittel entsprechen nicht der Definition von „Referenzarzneimittel“ gemäß Artikel 10 Absatz 2 Buchstabe a der Richtlinie 2001/83/EG. Daher können Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit Nicht-EU-Referenzarzneimitteln nicht zum Nachweis einer solchen Bioäquivalenz akzeptiert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anforderungen von Artikel 10 oder 10a der Richtlinie 2001/83/EG in Ermangelung einer zuverlässig nachgewiesenen Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel oder, in Bezug auf allgemein medizinisch verwendete Arzneimittel, in Ermangelung eines Nachweises dessen, inwiefern die Daten zur Stützung des in der wissenschaftlichen Literatur genannten und seit mindestens zehn Jahren verwendeten Arzneimittels für das allgemein medizinisch verwendete Arzneimittel relevant sind, nicht als erfüllt angesehen werden können. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel kann nicht nachgewiesen werden, und daher kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen werden.

Es wurden alternative Daten zur Bioäquivalenz oder eine angemessene Begründung für BCS-Biowaiver (behördliche Zustimmung zum Verzicht auf die Durchführung einer Bioäquivalenzstudie) vorgelegt, um die Bioäquivalenz von Folgendem nachzuweisen:

- den Arzneimitteln:
 - Nortriptylin: Nortriptyline film-coated tablets Alissa Healthcare Research Limited and Pharmafile Limited;
 - Sitagliptin: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici;
 - Sitagliptin/Metformin (nur 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; und
- Gitas und Condias (Sitagliptin) in den entsprechenden Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Der CHMP ist der Auffassung, dass die Bioäquivalenz dieser Arzneimittel nachgewiesen wurde, und empfiehlt die Aufrechterhaltung der oben genannten Genehmigungen für das Inverkehrbringen, und er gelangt zu dem Schluss, dass in Bezug auf den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel unter Verwendung alternativer Daten nachgewiesen wurde.

Alternative Bioäquivalenzstudien, die bei einem anderen CRO durchgeführt wurden, und nicht die bei Synapse durchgeführten Studien wurden als entscheidender Beleg für den Nachweis der Bioäquivalenz von Metformin – WinMedica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd und Pharmevid s.r.o., Fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited mit Ursodeoxycholsäure – Teva B.V, Teva UK Limited herangezogen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metformin – Win Medica, Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd und Pharmevid s.r.o., Fesoterodin – Genus Pharmaceuticals Limited und Ursodesoxycholsäure – Teva B.V, Teva UK Limited – durch die Bedenken im Zusammenhang mit den von Synapse durchgeführten Studien nicht beeinträchtigt wurde, und empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Alle anderen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen/Antragsteller legten keine Belege zum Nachweis der Bioäquivalenz ihrer Arzneimittel vor. In Ermangelung des Nachweises der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel bzw. in Ermangelung des Nachweises dessen, inwiefern die Daten zur Stützung der Äquivalenz des Arzneimittels mit dem in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel, die zeigen, dass der Wirkstoff des betroffenen Arzneimittels seit mindestens zehn Jahren verwendet wird, für das allgemein medizinisch verwendete Arzneimittel relevant sind, können die Anforderungen von Artikel 10 bzw. 10a der Richtlinie 2001/83/EC nicht als erfüllt angesehen werden, können die Wirksamkeit und Sicherheit der betreffenden Arzneimittel nicht nachgewiesen werden und kann daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen werden. Der CHMP ist daher der Ansicht, dass alle betroffenen Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, die nicht im vorstehenden Absatz dieses Abschnitts aufgeführt sind, derzeit die Kriterien für die Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht erfüllen, und empfahl die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für alle betroffenen Arzneimittel, die nicht im vorstehenden Absatz dieses Abschnitts aufgeführt sind (die betroffenen Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen sind in Anhang IB aufgeführt).

Bei von den relevanten zuständigen nationalen Behörden als unverzichtbar angesehenen Arzneimitteln kann die Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen in dem betreffenden EU-Mitgliedstaat aufgeschoben werden, jedoch nicht länger als 24 Monate nach der Entscheidung der Kommission. 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 diese von EU-Mitgliedstaaten als unverzichtbar angesehenen Arzneimittel ist von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 12 Monaten nach der Entscheidung der Kommission eine Studie zur Untersuchung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel vorzulegen. Ein zugelassenes, in Anhang IB aufgeführtes Arzneimittel kann von dem (den) EU-Mitgliedstaat(en) aufgrund eines möglichen ungedeckten 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.

Verfahren zur erneuten Überprüfung

Nach Annahme des CHMP-Gutachtens im Dezember 2023 baten die Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Sandoz B.V. Unternehmensgruppe, Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc.,

Pharos – Pharmaceutical Oriented Services Ltd. Unternehmensgruppe, Aurobindo Pharma Limited Unternehmensgruppe und Remedica Ltd., von denen einige wie unten und im Beurteilungsbericht beschrieben eine Reihe von Antragstellern/Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertreten, um eine Überprüfung des CHMP-Gutachtens zur Befassung nach Artikel 31 für Synapse Labs Pvt. Ltd. gemäß Artikel 32 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG für ihre betroffenen Arzneimittel, die Abacavir/Lamivudin, Atazanavir, Darunavir, Deferasirox, Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir, Erlotinib, Lapatinib, Olanzapin, Sitagliptin/Metformin, Sorafenib und Sunitinib enthalten. Eine detaillierte Begründung für die Überprüfung der CHMP-Empfehlung wurde von den Antragstellern und den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen am 15. Januar sowie 12. und 13. Februar 2024 eingereicht.

Diskussion des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) über die Begründung für die Überprüfung

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) befasste sich im Rahmen dieses Überprüfungsverfahrens mit den von den Antragstellern und den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten ausführlichen Begründungen und den diesen Begründungen zugrunde liegenden wissenschaftlichen Daten.

In Bezug auf die beiden Behauptungen auf der Grundlage der Analysen von Studiendaten betonte der CHMP erneut, dass angesichts der Art, der Schwere und des Umfangs der Feststellungen, die im Anschluss an die von der AEMPS im November 2020 und 2022 durchgeführte Inspektion in Bezug auf die bei Synapse generierten Daten ermittelt wurden, das Qualitätsmanagementsystem als beeinträchtigt angesehen wurde und ernsthafte Zweifel an der Gültigkeit und Zuverlässigkeit der Daten der Bioäquivalenzstudien (klinischer und bioanalytischer Teil), die beim CRO durchgeführt wurden, aufgetreten sind. Da das Auftreten der Feststellungen durch das Qualitätsmanagementsystem nicht verhindert und erkannt wurde, können Fehler in anderen Bereichen der Studien nicht ausgeschlossen werden. Daher kann der CHMP nicht zweifelsfrei ausschließen, dass schwerwiegende Verstöße gegen die gute klinische Praxis in der Einrichtung die Gültigkeit und Zuverlässigkeit der genannten Studien beeinträchtigt haben, und die vorgebrachten Argumente belegen nicht, dass die besagten Studien zuverlässig sind. Daher ist der CHMP der Ansicht, dass die Studien für die Feststellung der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nicht zuverlässig sind.

In Bezug auf die alternative Bioäquivalenzstudie, die in einer anderen Einrichtung für Olanzapin durchgeführt wurde, und die Daten, die einen Biowaiver-Antrag für Sitagliptin/Metformin stützen, stellte der CHMP fest, dass diese wissenschaftlichen Daten für seine Erstbeurteilung und vor seinem ursprünglichen Gutachten nicht verfügbar waren und daher gemäß Artikel 62 Absatz 1 Unterabsatz 5 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bei der Überprüfung nicht berücksichtigt werden konnten. In Bezug auf Olanzapin wird dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht zugestimmt, dass die bei Synapse durchgeführte Studie für den Nachweis der Bioäquivalenz der derzeitigen Olanzapin-Schmelztabletten mit der polymorphen Form II des Wirkstoffs nicht entscheidend war, da nicht nachgewiesen wurde, dass die Veränderung der polymorphen Form die *In-vivo*-Verfügbarkeit des Arzneimittels nicht beeinträchtigte.

Angesichts des fehlenden Nachweises der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel kann die Wirksamkeit und Sicherheit der betreffenden Arzneimittel nicht nachgewiesen und daher das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen werden.

Der CHMP stimmt zu, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nibufar (Sunitinib, Farmex d.o.o.), ähnlich wie bei Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd und Pharmevit s.r.o., durch die Bedenken im Zusammenhang mit den von Synapse durchgeführten Studien nicht beeinträchtigt wurde. Während die Studie im Nicht-Nüchternzustand bei Synapse durchgeführt wurde, wurde eine Studie im Nüchternzustand bei einem anderen CRO durchgeführt, und

gemäß der Leitlinie der EMA zur produktspezifischen Bioäquivalenz reicht eine Studie im Nüchternzustand aus, um den Nachweis der Bioäquivalenz zu stützen. Dies wurde in dem ursprünglichen Gutachten aufgrund eines technischen Problems nicht berücksichtigt. Das endgültige Gutachten wird entsprechend aktualisiert.

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/Antragstellern vorgelegten ausführlichen Begründungen für eine Überprüfung:

1. gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nibufar positiv ist, und empfiehlt die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.
2. bestätigte der CHMP seine früheren Schlussfolgerungen, dass die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel für die anderen Arzneimittel/Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Gegenstand der Überprüfung sind und deren Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig eingestuft wird, nicht nachgewiesen wurde. Der CHMP bestätigte daher seine Schlussfolgerung, dass die folgenden Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zulassungskriterien nicht erfüllen, während die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der folgenden Arzneimittel ausgesetzt werden sollten:
 - Abacavir/Lamivudin (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: 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 (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen: 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 (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: 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 (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
 - Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: 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 (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen): EG (Eurogenerics) NV, Sandoz – SA-NV, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Mylan Pharmaceuticals Limited, Remedica Ltd, Mylan AB, Stada Arzneimittel AG, Sandoz A/S, Biogaran, EG – Laboratoires Eurogenerics, Viatris Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited,

Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatris Limited, Mylan SpA, Sandoz SpA, Mylan, Lda., Sandoz, Centrafarm B.V., Glenmark Arzneimittel GmbH, Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited, Sandoz B.V., Sandoz Limited, Generics (UK) Limited.
Antragsteller: Sandoz Hungaria KFT)

- Lapatinib (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- Olanzapin (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: 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. Antragsteller: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptin/Metformin 50/850 mg (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: +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 (Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen: 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. Antragsteller: Sandoz A/S).

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP)

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die die klinischen und/oder bioanalytischen Teile der Bioäquivalenzstudien bei Synapse, einem Auftragsforschungsinstitut in Kharadi, Pune, Indien, seit der Gründung des Standorts unter dem Namen Synapse Labs Pvt. Ltd. durchgeführt wurden.
- Der CHMP prüfte die verfügbaren Daten und Informationen, die von den Antragstellern und den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegt wurden, sowie die von Synapse bereitgestellten Informationen. Synapse legte keine neuen Informationen vor, die die in der Mitteilung zu diesem Verfahren dargelegten Schlussfolgerungen geändert haben.
- Der CHMP berücksichtigte auch die von den Antragstellern/den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Begründungen für eine Überprüfung.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass für die in Anhang IA genannten Genehmigungen für das Inverkehrbringen und Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen alternative Daten vorlagen, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Angaben, mit denen die Genehmigung für das Inverkehrbringen bzw. der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen gestützt wurde, nicht korrekt sind und dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig eingestuft wurde für:

- Zugelassene Arzneimittel, für die keine alternativen Bioäquivalenzdaten bzw. keine Begründung vorgelegt oder solche Daten bzw. eine solche Begründung vorgelegt, aber vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel oder, bei allgemein medizinisch verwendeten Arzneimitteln, mit dem in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel nachzuweisen (Anhang IB).
- Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die keine alternativen Bioäquivalenzdaten bzw. keine Begründung vorgelegt oder solche Daten bzw. eine solche Begründung vorgelegt, aber vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen (Anhang IB).

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

- a. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde (Anhang IA), sollten aufrecht erhalten werden, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen als positiv angesehen wird.
- b. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die keine Bioäquivalenzdaten bzw. Begründungen vorgelegt oder solche Daten bzw. eine solche Begründung vorgelegt, aber vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel bzw. dem in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel nachzuweisen (Anhang IB), sollten ausgesetzt werden, da die im Hinblick auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Angaben nicht korrekt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei diesen Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG daher nicht als positiv angesehen wird.

Für eine Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen müssen die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen den Nachweis erbringen, dass die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde, basierend auf relevanten Daten gemäß den Anforderungen des Artikels 10 der Richtlinie 2001/83/EC (z. B. eine Bioäquivalenzstudie, die zum Vergleich dem EU-Referenzarzneimittel durchgeführt wurde), oder, falls zutreffend, für Arzneimittel mit allgemeiner medizinischer Verwendung, die Bioäquivalenz mit dem in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel nachgewiesen wurde.

Einige dieser zugelassenen Arzneimittel können von den einzelnen EU-Mitgliedstaaten aufgrund eines möglichen ungedeckten 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. Dieser Aufschub darf ab der Entscheidung der Kommission 24 Monate 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 Arzneimittel, die von einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten als unverzichtbar angesehen werden, müssen die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen innerhalb von 12 Monaten nach der Entscheidung der Kommission eine

Bioäquivalenzstudie vorlegen, die zum Vergleich mit dem EU-Referenzarzneimittel/in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel durchgeführt wurde.

- c. Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, für die keine Bioäquivalenzdaten bzw. Begründungen vorgelegt oder solche Daten bzw. eine solche Begründung vorgelegt, aber vom CHMP als unzureichend angesehen wurden, um die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen (Anhang IB), erfüllen nicht die Kriterien für eine Zulassung, 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 26 der Richtlinie 2001/83/EG nicht als positiv angesehen wird.
- d. Die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel wurde für die in Anhang IA aufgeführten Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen nachgewiesen.