

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten (Food and Drug Administration, FDA) kam kürzlich zu dem Schluss, dass alle klinischen und bioanalytischen Studien, die von Synchron Research Services, einer Vertragsforschungseinrichtung mit Sitz in Ahmedabad, Gujarat, Indien, durchgeführt wurden, „aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität nicht akzeptabel“ waren und dass „die Studien wiederholt werden müssen“, da Inspektionen und Analysen von Studiendaten darauf hindeuteten, dass das Unternehmen „für die Erstellung falscher Daten verantwortlich“ war und dass alle bei dieser Einrichtung durchgeführten Studien daher „inakzeptabel“ waren.¹ Konkret basiert die Empfehlung der US-Arzneimittelbehörde auf einer Kombination der folgenden Elemente:

- Ergebnis der GCP-Inspektion der US-Arzneimittelbehörde (18.-22. November 2019):
 - Die Stelle konnte nicht nachweisen, dass die in einer In-vivo-Bioverfügbarkeits- oder Bioäquivalenzstudie verwendete Analysemethode fehlerfrei und ausreichend empfindlich ist, um die tatsächliche Konzentration des aktiven Arzneimittels im Körper zu messen.
 - In mehreren vor Ort durchgeführten Studien wurden signifikante Anomalien bei den pharmakokinetischen (PK) Daten beobachtet.
- Analyse der bei Synchron generierten Studiendaten (Inspektion vor und nach der GCP):
 - mehrere Paare von Studienteilnehmern mit sich überschneidenden Zeitkonzentrationsprofilen,
 - bestimmte Gruppen von Probanden, bei denen das T/R-Verhältnis für Cmax, AUC0-t oder AUC0-∞ neben anderen Parametern bei den meisten Probanden in den Untergruppen über oder unter 1 liegt,
 - Studiendaten, die beide oben genannten Bedenken aufweisen.
- Mangel an angemessenen Antworten der Vertragsforschungseinrichtung, um die Studiendaten und Beobachtungen zu erklären.

Ähnliche Bedenken wurden bereits bei zwei EU-Inspektionen in den Jahren 2005 und 2009 festgestellt; sie wurden zu diesem Zeitpunkt als isolierte Nichteinhaltungsfälle behandelt, und die Daten aus den betroffenen Studien wurden zurückgewiesen.

Die verfügbaren Informationen und Daten lassen ernsthafte Bedenken in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems und die allgemeine Zuverlässigkeit der bei Synchron generierten und zur Unterstützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Anträge) in den EU-Mitgliedstaaten eingereichten Daten aufkommen.

Zwischen dem 11. und dem 14. Januar 2022 leiteten Belgien, Dänemark, Finnland, die Niederlande und Schweden daher ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchten den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die von den EU-Mitgliedstaaten auf der Grundlage einschlägiger Studien, die an Synchron Research Services-Standorten durchgeführt wurden, sowie auf anhängige Verfahren zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Bei Anträgen auf Generika nach Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG ist das Konzept der Bioäquivalenz von grundlegender Bedeutung. Der Zweck der Feststellung der Bioäquivalenz besteht

¹ Weitere Informationen über die Maßnahmen der FDA, einschließlich der an Synchron verschickten Schreiben, finden Sie auf der [Website der FDA](#).

darin, die Gleichwertigkeit der biopharmazeutischen Qualität zwischen dem Generikum und einem Referenzarzneimittel nachzuweisen, um die Überbrückung vorklinischer Tests und klinischer Studien im Zusammenhang mit dem Referenzarzneimittel zu ermöglichen.

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 die vorab festgelegte Obergrenze, d. h. die Bioverfügbarkeit des Referenzarzneimittels, kann dies zu einer höheren Exposition der Patienten gegenüber dem Wirkstoff führen als beabsichtigt, 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, d. h. die Bioverfügbarkeit des Referenzarzneimittels, kann es zu einer niedrigeren Exposition gegenüber dem Wirkstoff als beabsichtigt kommen, was möglicherweise eine Verringerung, eine Verzögerung oder sogar ein Ausbleiben der therapeutischen Wirkung zur Folge hätte.

Bei Anträgen für Hybridarzneimittel gemäß Artikel 10 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EC und für allgemein medizinisch verwendete Arzneimittel gemäß Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EC wird die Notwendigkeit von Bioäquivalenzstudien von Fall zu Fall bestimmt. Wenn es jedoch von grundlegender Bedeutung war, die Äquivalenz mit einem Referenzarzneimittel oder mit dem Arzneimittel, auf das in der vorgelegten wissenschaftlichen Literatur Bezug genommen wird, nachzuweisen, um eine Überbrückung der präklinischen Tests und der klinischen Prüfungen im Zusammenhang mit dem Referenzarzneimittel oder mit der vorgelegten wissenschaftlichen Literatur zu ermöglichen, gelten dieselben Grundsätze.

Die Schwere und das Ausmaß der Feststellungen in Bezug auf die bei Synchron generierten Daten ließen ernsthafte Bedenken in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems und die allgemeine Zuverlässigkeit der bei Synchron generierten und zur Unterstützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Anträge) in den EU-Mitgliedstaaten eingereichten Daten aufkommen.

In Ermangelung zuverlässiger Daten, die die Bioäquivalenz mit einem EU-Referenzarzneimittel belegen, oder gegebenenfalls mit dem in der wissenschaftlichen Literatur angeführten Arzneimittel, wodurch nachgewiesen wird, dass der Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels allgemein medizinisch verwendet wurde, konnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die nur auf der Grundlage von bei Synchron Research Services 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.

Obwohl anerkannt wird, dass die in der Vergangenheit bei Synchron Research Services, Indien, durchgeführten Prüfungen oder Inspektionen möglicherweise positive Ergebnisse hatten, wird davon ausgegangen, dass die in Bezug auf die bei Synchron generierten Daten festgestellten Ergebnisse allgemeinere Probleme in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems und die allgemeine Zuverlässigkeit aller bei Synchron generierten Daten widerspiegeln und dass keine Überprüfung oder Prüfung unzuverlässiger Daten verwendet werden kann, um die Bedenken auszuräumen. Obwohl sich die Ergebnisse auf den bioanalytischen Teil der Studien beziehen, kann angesichts der Tatsache, dass das Qualitätsmanagementsystem ihr Vorkommen nicht verhindert und aufgedeckt hat, ein Versagen in anderen Bereichen der Studien (einschließlich klinischer Teile) nicht ausgeschlossen werden. Es ist außerdem zu beachten, dass für klinische und bioanalytische Tätigkeiten eine gemeinsame obere Führungsebene besteht. Aufgrund ihrer Art sind diese Probleme entweder schwer zu identifizieren oder während einer Inspektion nicht zu erkennen. Es wird die Auffassung vertreten, dass jede andere

Inspektion, die an dem Standort durchgeführt wird, keine ausreichende Sicherheit bieten würde, da sie möglicherweise keine schwerwiegenden Verstöße gegen die gute klinische Praxis festgestellt hat, selbst wenn solche Verstöße vorliegen. In Anbetracht der Tatsache, dass die von der FDA geäußerten Bedenken zusammen mit den Beobachtungen bei früheren EU-Inspektionen des Standorts (Inspektionen von 2005 und 2009, die zur Ablehnung der betroffenen Studien führten) auf ein Problem mit dem System der Vertragsforschungseinrichtung und nicht auf isolierte Befunde/Fälle hinweisen, konnte keine Risikoperiode definiert werden. 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. Der CHMP kann nicht zweifelsfrei ausschließen, dass die 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.

Es wurden alternative Daten eingereicht, um die Bioäquivalenz von Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tianesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel und Tramadol/Paracetamol Alter zu einem EU-Referenzarzneimittel nachzuweisen. Nach Beurteilung der alternativen Studie empfiehlt der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel und Tramadol/Paracetamol Alter und kommt zu dem Schluss, dass im Hinblick auf den Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tianesan unter Verwendung alternativer Daten die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel nachgewiesen wurde.

Für die Bioäquivalenz von Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb und Torasemida Stada sowie des laufenden Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arrox plus und Rosuvastatina/Ezetimiba Alter zu einem EU-Referenzarzneimittel wurden alternative Bioäquivalenzstudien als zulassungsrelevante Belege benannt und nicht die bei Synchron durchgeföhrten Studien. Nach Bewertung der vorgelegten Informationen gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb und Torasemida Stada nicht durch die Bedenken hinsichtlich der von Synchron durchgeföhrten Studien beeinträchtigt wurde, und empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen. Ebenso gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hydrokortison Orifarm durch die Bedenken hinsichtlich der von Synchron durchgeföhrten Studien nicht beeinträchtigt wurde, und empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen. Nach Bewertung der vorgelegten Informationen gelangte der CHMP außerdem zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arrox plus und Rosuvastatina/Ezetimiba Alter durch die Bedenken im Zusammenhang mit den von Synchron durchgeföhrten Studien nicht beeinträchtigt wurde, und empfahl, die Bewertung dieses Antrags auf nationaler Ebene fortzusetzen.

Es wurden Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien vorgelegt, die außerhalb der EU mit Nicht-EU-Referenzprodukten durchgeführt wurden. Gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG muss die Bioäquivalenz gegenüber einem EU-Referenzarzneimittel festgestellt werden. Ergebnisse von Bioäquivalenzstudien mit Nicht-EU-Referenzarzneimitteln können daher nicht zum Nachweis dieser Bioäquivalenz akzeptiert werden.

In Ermangelung des Nachweises der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel bzw. in Ermangelung des Nachweises, dass der Wirkstoff des Arzneimittels allgemein medizinisch verwendet wurde, können die Anforderungen von Artikel 10 bzw. 10a der Richtlinie 2001/83/EC nicht als erfüllt

angesehen werden, die Wirksamkeit und Sicherheit der betreffenden Arzneimittel können nicht nachgewiesen werden und daher kann 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 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).

Der Ausschuss empfiehlt, 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 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 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.

Verfahren zur erneuten Überprüfung

Nach der Annahme des Gutachtens des CHMP im Mai 2022 beantragten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva und Ratiopharm eine erneute Überprüfung des CHMP-Gutachtens zur Befassung gemäß Artikel 31 für Synchron Research Services gemäß Artikel 32 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EC für ihre betroffenen Torasemid enthaltenden Arzneimittel (d. h. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ and Torasemide Teva Italia). Eine detaillierte Begründung für die erneute Überprüfung der CHMP-Empfehlung wurde von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen am 18. Juli 2022 eingereicht.

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

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

Der CHMP wiederholte, dass die Feststellungen in Bezug auf die bei Synchron generierten Daten allgemeine Probleme in Bezug auf die Eignung des Qualitätsmanagementsystems und die allgemeine Zuverlässigkeit aller bei Synchron generierten Daten widerspiegeln. Der CHMP hielt an seiner Auffassung fest, dass er nicht zweifelsfrei ausschließen kann, dass die 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. Darüber hinaus wiederholte der CHMP seine

Auffassung, dass das Fehlen von Pharmakovigilanzsignalen keine ausreichende Sicherheit bietet, um ohne den Nachweis der Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu schließen, da nicht nachgewiesen ist, dass die Pharmakovigilanzmaßnahmen so konzipiert sind, dass ein solches Signal nachgewiesen werden kann.

Der CHMP war der Auffassung, dass die wissenschaftliche Begründung für das Fehlen einer wiederholten Probenanalyse (incurred sample reanalysis, ISR) Folgendes stützt:

- Die metabolische Rückumwandlung ist bei Torasemid kein Problem, da die Metaboliten von Torasemid stabil zu sein scheinen und eine Rückumwandlung in die Ausgangssubstanz während der Lagerung unwahrscheinlich ist. Darüber hinaus würde aufgrund eines Unterschieds beim Molekulargewicht der Nachweis von Torasemid durch den Tandem-Massenspektrometrie-Detektor (MS/MS) nicht beeinträchtigt werden, wenn Metaboliten gleichzeitig mit dem Ausgangspräparat eluiert werden. Aus dem gleichen Grund hätte eine Co-Medikation mit Ibuprofen die Ergebnisse nicht beeinflusst, da es ein anderes Molekulargewicht hat. Darüber hinaus wiesen die Daten zur Langzeitstabilität nicht auf ein Problem mit einer möglichen Rückumwandlung hin. Der CHMP war der Auffassung, dass die bioanalytische Methode hinreichend empfindlich ist, um den Analyten und seinen internen Standard ohne jegliche Beeinträchtigung nachweisen zu können.
- Es sind akzeptable Daten zur Wiederholungsanalyse (basierend auf Qualitätskontrolle-Stichprobenanalyse) verfügbar.
- Ein Vergleich der in Studie B034601 erhaltenen pharmakokinetischen Daten mit Daten aus der Literatur zeigte, dass diese vergleichbar waren.
- Die in der Studie B034601 beobachteten KI von 90 % liegen deutlich innerhalb der Grenzen von 80 % bis 125 %, weshalb die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses aufgrund von ISR-Problemen gering ist.

Obwohl keine ISR-Daten unter Verwendung derselben bioanalytischen Methode im selben Labor verfügbar sind, stützen die vorgelegten Daten daher die Validität der analytischen Methode, und ein falsch positives Ergebnis dieser Bioäquivalenzstudie wird als unwahrscheinlich angesehen. Der CHMP war der Ansicht, dass der Mangel an ISR-Daten im Einklang mit Punkt 1.3 der EMA Q&A zur klinischen Pharmakologie und Pharmakokinetik hinreichend begründet ist.

Darüber hinaus wurden während der Validierung die Richtigkeit und Genauigkeit innerhalb und zwischen den Analyseserien der Torasemid-Qualitätskontrolle (QC) bei 25 ng/ml, 250 ng/ml, 2 500 ng/ml und 6 000 ng/ml getestet. Im Prinzip hätte für die neu hinzugefügte hohe QC-Konzentration (d. h. 6 000 ng/ml) die Stabilität nachgewiesen werden müssen; die bei 25, 250 und 2 500 ng/ml erhobenen Daten werden jedoch als ausreichend erachtet, um die Schlussfolgerung bezüglich der Stabilität zu stützen.

Der Matrixeffekt wurde mithilfe von Matrizen aus 4 verschiedenen Chargen/Spendern bewertet. Zwar wurde der interne normierte Matrixfaktor nicht angewendet, jedoch enthält die neue ICH-Leitlinie M10 zur Validierung bioanalytischer Methoden (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) diese Anforderung nicht. Daher stimmte der CHMP zu, dass die Matrixwirkung ausreichend beurteilt wurde.

Die Selektivität wurde in verarbeiteten Plasmaleerproben aus 6 verschiedenen Quellen in Übereinstimmung mit den Anforderungen der EMA-Leitlinie zur Validierung bioanalytischer Methoden als nachgewiesen betrachtet. Hämolierte und/oder lipämische Proben wurden nicht untersucht; dies stellt jedoch in diesem Fall keine Anforderung dar.

Die Proben der Probanden wurden in Röhrchen mit EDTA als Antikoagulans entnommen. Für die Analyse der Studienproben und die Validierung der Methode wurde dasselbe humane EDTA-Plasma

verwendet. Obwohl das Gegenion (z. B. K2 oder K3) nicht genannt wurde, war der CHMP daher der Auffassung, dass es aus analytischer Sicht sehr unwahrscheinlich ist, dass die Anwendung von K2 anstelle von K3-EDTA (oder umgekehrt) einen Einfluss auf die Richtigkeit und Genauigkeit oder auf die Stabilität von Torasemid hätte, weshalb keine zusätzliche Matrix-Antikoagulanz-Prüfung als erforderlich erachtet wurde.

Der CHMP stellte fest, dass die folgenden Stabilitätsversuche durchgeführt wurden: Raumtemperaturstabilität, Prozessstabilität und Lagerstabilität der extrahierten Proben im Kühlschrank. Die Ergebnisse zeigten, dass Torasemid während der Probenverarbeitung bei Raumtemperatur mindestens achtundvierzig (48) Stunden stabil war, weshalb extrapoliert werden kann, dass die Stabilität bei kälteren Temperaturen erhalten bleibt. Die Ergebnisse zeigten auch, dass Torasemid während der Lagerung im Kühlschrank für mindestens achtundvierzig (48) Stunden stabil war. Auf der Grundlage dieses Experiments wird die Stabilität des Autoprobenehmers als nachgewiesen betrachtet (dieselbe Temperatur wie im Kühlschrank). Es wurde kein Stabilitätsversuch für die Arbeitslösung durchgeführt, allerdings wurde eine vorbereitete Arbeitslösung zum Dosieren von Kalibrier- und Qualitätskontrollproben verwendet.

Insgesamt gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Analysemethode der Studie B034601 für die Analyse von Torasemid im Plasma ausreichend empfindlich, fehlerfrei und präzise ist.

Der CHMP stellte fest, dass die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Torasemid AL und Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH bzw. Stadapharm GmbH) ebenfalls auf die Studie B034601 als alternativen Nachweis der Bioäquivalenz verwiesen hatten. In Anbetracht dessen sind die vorstehenden Erwägungen für die Studie B034601 auch auf diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen anwendbar.

Der CHMP stellte ferner fest, dass zum Zeitpunkt der Erstzulassung dieser Arzneimittel auf der Grundlage der in der Synchron-Studie verwendeten 10 mg-Charge auf die Durchführung einer weiteren Bioäquivalenzstudie für die 5 mg-Stärke verzichtet wurde. In der Synchron-Studie und in der Studie B034601 wurde dieselbe 10 mg-Charge verwendet; daher können die Ergebnisse der letztgenannten Studie auf die 5 mg-Stärke extrapoliert werden.

Nach Beurteilung der alternativen Studie B034601 gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass sie die Bioäquivalenz der Torasemid enthaltenden Arzneimittel Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL und Torasemid STADA mit dem EU-Referenzarzneimittel oder, bei allgemein medizinisch verwendeten Arzneimitteln, mit dem in der wissenschaftlichen Literatur angeführten Arzneimittel stützt.

Der CHMP nahm auch die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingereichten und unter den Punkten 1 und 3 im obigen Abschnitt zusammengefassten weiteren Begründungen für eine erneute Überprüfung zur Kenntnis, die jedoch angesichts ihres nicht wissenschaftlichen Charakters und der oben stehenden Schlussfolgerung nicht mehr relevant sind und daher hier nicht erörtert werden.

Auf der Grundlage der Gesamtheit der verfügbaren Daten, einschließlich der während des Verfahrens der Erstbeurteilung eingereichten Informationen und der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen angeführten detaillierten Begründungen für eine Überprüfung, empfiehlt der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL und Torasemid STADA.

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 Synchron Research Services, einer Vertragsforschungseinrichtung in Ahmedabad, Gujarat, Indien, seit der Gründung des Standorts unter dem Namen Synchron Research Services durchgeführt wurden.
- Der CHMP prüfte die verfügbaren Daten und Informationen, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den Antragstellern auf Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich und in einer mündlichen Erklärung vorgelegt wurden, sowie die von Synchron Research Services bereitgestellten Informationen. Der CHMP war der Auffassung, dass Synchron Research Services keine neuen Informationen vorgelegt hat, die die in den Mitteilungen zu diesem Verfahren dargelegten Schlussfolgerungen geändert haben.
- Der CHMP berücksichtigte auch die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Begründungen für eine erneute 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 bzw. um nachzuweisen, dass der Wirkstoff des Arzneimittels allgemein medizinisch verwendet wird.
- 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:
 - Arzneimittel mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die alternative Bioäquivalenzdaten oder eine 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, oder für die keine alternativen Bioäquivalenzdaten oder eine Begründung vorgelegt wurden (Anhang IB);
 - Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die keine alternativen Daten zur Bioäquivalenz oder eine Begründung vorgelegt wurden (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 oder für die nachgewiesen wurde, dass der Wirkstoff des Arzneimittels allgemein medizinisch verwendet wurde (Anhang IA), sollten aufrechterhalten werden, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Genehmigungen für das Inverkehrbringen als positiv angesehen wird.
- b. Die Bioäquivalenz mit dem EU-Referenzarzneimittel für Tianesan wurde nachgewiesen und kann weiterhin von den zuständigen nationalen Behörden für Arrox plus und Rosuvastatina/Ezetimiba Alter, die in Anhang IA aufgeführt sind, beurteilt werden.
- c. 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

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 nicht positiv ist.

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 mit 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 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. 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 mit dem EU-Referenzarzneimittel/in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel durchgeführt wurde.

- d. Anträge auf Genehmigung 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 (Anhang IB), erfüllen nicht die Kriterien für eine Genehmigung, 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 positiv ist.