

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für das positive Gutachten

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Tibolona Aristo und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Tibolon ist ein synthetisches Steroidhormon, das als Agonist wirkt, vor allem für Östrogen-Rezeptoren. Es wurden zwei Anträge im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens für die Generika Tibolona Aristo und Tibocina (jeweils 2,5 mg-Tabletten) mit dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Östrogenmangelsymptomen bei Frauen mehr als ein Jahr nach der Menopause“, eingereicht. Es wurde eine einzelne Bioäquivalenz-Studie zur Unterstützung beider Anträge durchgeführt. Bei der Beurteilung der Antragsdossiers wurde durch eine GCP-Inspektion (GCP = gute klinische Praxis) des klinischen Zentrums aufgedeckt, dass Nachweise für Datum und Uhrzeit zu dokumentieren sowie für die Identifikation des Transfers der pharmakokinetischen Proben aus der Trockeneisbox, die für das Schockgefrieren verwendet wurde, in den Gefrierschrank, der in diesem Zentrum verwendet wurde, bis die Proben an das bioanalytische Zentrum übermittelt wurden, fehlten. Diese Befunde wurden als kritisch eingestuft und einer der betroffenen Mitgliedstaaten hielt es daher für unmöglich, Rückschlüsse auf die Zuverlässigkeit der Bioäquivalenz-Studie zu ziehen. Es wurde ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet und der CHMP wurde aufgefordert, ein Gutachten zu der Frage zu verfassen, ob die vorgeschlagenen Arzneimittel Tibolona Aristo und Tibocina als bioäquivalent mit dem Referenzprodukt erachtet werden können.

Der CHMP räumte ein, dass die Befunde als ein kritischer Mangel erachtet werden, war jedoch nicht der Ansicht, dass als kritisch eingestufte GCP-Inspektionsbefunde automatisch die Ergebnisse einer Bioäquivalenz-Studie entkräften sollten. Solche Entscheidungen sollten stattdessen für jeden einzelnen Fall nach Bewertung der Befunde und ihrer möglichen Auswirkungen getroffen werden. Der CHMP überprüfte daher die verfügbare zusätzliche klinische Evidenz, einschließlich der während des CMDh-Verfahrens durchgeführten Beurteilung sowie der vom Antragsteller eingereichten Evidenz.

Nach Überprüfung der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu der Ansicht, dass hinreichend zusätzliche Evidenz vorliegt, die darauf hinweist, dass die Studienproben während der Studie keinem Risiko unterlagen und sie unter angemessenen Temperaturbedingungen aufbewahrt wurden. Darüber hinaus wies die durchgeführte Bioäquivalenz-Studie eine Bioäquivalenz nach, wobei die beobachteten Wirkstoffkonzentrationen vergleichbar oder höher als die in der Literatur berichteten Konzentrationen waren. Der CHMP war der Auffassung, dass diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass es zu keinem signifikanten Grad an Zersetzung des Arzneimittels gekommen war.

Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass, obwohl Abweichungen von den GCP-Anforderungen festgestellt worden waren, die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz bestätigt, dass die Ergebnisse der Bioäquivalenz-Studie zuverlässig sind und die Bioäquivalenz der vorgeschlagenen Arzneimittel mit dem Referenzarzneimittel bestätigt.

Begründung für das positive Gutachten

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP überprüfte die verfügbaren Daten, einschließlich der Bewertungsberichte der Berichtersteller und der vom Antragsteller während des CMDh-Verfahrens eingereichten Erklärungen.
- Der CHMP war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten bestätigen, dass die Ergebnisse der Bioäquivalenz-Studie zuverlässig sind und die Bioäquivalenz der vorgeschlagenen Arzneimittel mit dem Referenzarzneimittel nachweisen –

empfohl der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage der im Verfahren der Koordinationsgruppe erarbeiteten jeweiligen Endversion, wie in Anhang III für Tibolona Aristo und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) aufgeführt, entspricht.