

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbevelingen voor handhaving en schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De regelgevende instantie voor geneesmiddelen in Frankrijk (ANSM) voerde van 19 tot 23 mei 2014 een inspectie uit (referentienummer GCP-141001-FR) bij GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi commercial complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India. In dit rapport wordt GVK Biosciences Private Limited/Clinogent hierna aangeduid als 'GVK Bio'.

Het Franse inspectierapport van 2 juli 2014, waarop GVK Bio op 18 juli 2014 reageerde, en het definitieve inspectierapport, dat op 21 juli 2014 gepubliceerd werd, bevatten de volgende bevindingen: in alle negen proeven die door ANSM werden geïnspecteerd, werden gegevens van electrocardiogrammen (ECG's) aangetroffen die gemanipuleerd waren. Deze gegevensmanipulatie doet twijfels rijzen over de authenticiteit van alle overige klinische dossiers van deze negen klinische proeven. ANSM was derhalve van oordeel dat de dossiers niet in overeenstemming waren met de beginselen van goede klinische praktijken (GCP) en dat deze dossiers niet betrouwbaar genoeg waren om aanvragen voor een vergunning voor het in de handel brengen te ondersteunen. De manipulatie van gegevens vond in ieder geval plaats tussen juli 2008 en 2013. De systematische aard van de manipulatie van ECG-gegevens, de lange periode waarin deze manipulatie zich afspeelde en het aantal medewerkers dat hierbij betrokken was benadrukken de kritieke tekortkomingen van het kwaliteitssysteem dat bij de kliniek van GVK Bio in Hyderabad gehanteerd werd. Een en ander wijst ook op een gebrek aan scholing, bewustzijn en begrip op het gebied van GCP onder medewerkers van GVK Bio, het ontbreken van begrip van het belang van data-integriteit en van de mogelijke gevolgen van hun handelen, alsook op het ontbreken van toezicht op het handelen van onderzoekers tijdens klinische proeven.

De ernst van de vastgestelde tekortkomingen en de niet-naleving van de beginselen van GCP bij de kliniek van GVK Bio in Hyderabad doen twijfels rijzen over de betrouwbaarheid van onderzoeken die tussen 2008 en 2014 op de geïnspecteerde locatie werden uitgevoerd en het klinische deel van alle overige bio-equivalentieproeven die vóór 2008 werden uitgevoerd.

Op 4 augustus 2014 heeft de Europese Commissie een verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet. Het CHMP werd gevraagd een beoordeling uit te voeren van het potentiële effect van de bevindingen op de baten-ricisoverhouding van producten die zijn goedgekeurd op basis van onderzoeken met klinische activiteiten die op de inspectielocatie uitgevoerd werden. De desbetreffende geneesmiddelen worden vermeld in bijlage I.

Discussies

De procedure werd op 25 september 2014 ingeleid. Tijdens zijn plenaire vergadering in september 2014 stelde het CHMP een lijst met vragen voor de externe onderzoeksorganisatie vast om duidelijkheid te krijgen over de vraag of de bevindingen beperkt moeten blijven tot de periode 2008-2014, tot specifieke klinische proeven en/of specifieke klinische activiteiten op de locatie in Hyderabad.

Tijdens de vergadering van november 2014, nadat GVK Biosciences zijn antwoorden had ingediend en op 22 oktober 2014 informatie over de kwestie aan het CHMP verstrekt had, stelde het CHMP vast dat GVK Biosciences Pvt. Ltd. geen bewijs had overgelegd dat het probleem beperkt bleef tot een specifieke periode of specifieke klinische proeven dan wel specifieke personen en klinische activiteiten. Het CHMP concludeerde derhalve dat alle bio-equivalentieonderzoeken met klinische activiteiten die op de locatie van GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, India, uitgevoerd waren sinds GVK Biosciences Pvt. Ltd. in 2004 met deze activiteiten begonnen was, onvoldoende betrouwbaar waren om de baten-ricisoverhouding van de geneesmiddelen waarop ze betrekking hebben te ondersteunen. Het CHMP

besloot derhalve de reikwijdte van de beoordeling te vergroten door ook onderzoeken op te nemen die tussen 2004 en 2008 uitgevoerd werden. Er werd een lijst met vragen voor houders van een handelsvergunning vastgesteld met het verzoek gegevens in te dienen om, waar van toepassing, de bio-equivalentie van hun geneesmiddelen ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel aan te tonen.

Nadat de vergunninghouders hadden geantwoord en hun antwoorden beoordeeld waren, werden de ingediende argumenten en gegevens ingedeeld in drie categorieën.

- Categorie 1: Geen nieuw biowaiver-verzoek of nieuwe gegevens om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (afgezien van bio-equivalentieonderzoeken uitgevoerd op de locatie van GVK Biosciences in Hyderabad)
- Categorie 2: Nieuw biowaiver-verzoek ingediend
- Categorie 3: Nieuw onderzoek naar de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel ingediend

Discussies over het bovenstaande vonden plaats tijdens de plenaire vergadering van het CHMP in december 2014 tijdens welke het CHMP de bovenstaande indeling bekrachtigde.

Overwegingen met betrekking tot alle producten die in het kader van deze procedure beoordeeld werden

Wanneer de bio-equivalentie niet vastgesteld is, kunnen de veiligheid en werkzaamheid van het EU-referentiegeneesmiddel niet naar het generieke middel worden geëxtrapoleerd aangezien de biologische beschikbaarheid van de werkzame stof van de twee geneesmiddelen mogelijk verschillend is. Indien de biologische beschikbaarheid van het middel hoger was dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, zou dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die hoger dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een toename van de incidentie of ernst van de bijwerkingen. Indien de biologische beschikbaarheid van het middel lager was dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, zou dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die lager dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een geringere werkzaamheid of een vertraging of zelfs uitblijven van therapeutische werkzaamheid.

Rekening houdend met het voorgaande, is de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel niet positief wanneer de bio-equivalentie niet is vastgesteld, aangezien niet kan worden uitgesloten dat dit tot problemen in verband met de veiligheid/verdraagbaarheid of werkzaamheid zou leiden.

Naast de ingediende onderzoeken hebben enkele vergunninghouders benadrukt dat er op de locatie van GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, India, enkele controles en inspecties met een positieve uitkomst werden uitgevoerd en stelden zij met het oog hierop dat de op deze locatie uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken betrouwbaar genoeg zijn om een handelsvergunning te ondersteunen. In het licht van de aard, de ernst en de omvang van de GCP-bevindingen die tijdens de inspectie door ANSM in mei 2014 werden vastgesteld, tonen deze argumenten niet aan dat de genoemde onderzoeken betrouwbaar zijn. Genoemde controles en inspecties, waaronder de controles en inspecties die sinds de GCP-bevindingen naar aanleiding van de inspectie door ANSM op de locatie zijn uitgevoerd, bieden onvoldoende garantie aangezien ernstige overtredingen met betrekking tot GCP mogelijk niet zijn vastgesteld, ook al was daar mogelijk wel sprake van. Het CHMP kan derhalve redelijkerwijs niet uitsluiten dat kritieke GCP-overtredingen op de locatie van invloed zijn geweest op de genoemde onderzoeken. Het CHMP is derhalve van oordeel dat de onderzoeken niet betrouwbaar genoeg zijn om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen.

De aannemelijkheid van resultaten en controles van data-integriteit door vergunninghouders werden niet als toereikend beschouwd om de bio-equivalentie op basis van onderzoeken die op de locatie van GVK Bio in Hyderabad werden uitgevoerd, vast te stellen en werd derhalve niet aanvaardbaar geacht als basis voor een handelsvergunning.

Een aantal vergunninghouders stelde ook dat gegevens over geneesmiddelenbewaking die voor hun geneesmiddelen verzameld werden, niet op problemen wezen die toegeschreven konden worden aan het ontbreken van bio-equivalentie, zoals verminderde werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid. Het CHMP is echter van mening dat het ontbreken van signalen op het gebied van geneesmiddelenbewaking niet voldoende garantie biedt omdat niet is vastgesteld dat de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking zijn opgezet om dergelijke signalen op te sporen.

Sommige vergunninghouders hebben resultaten ingediend op basis van bio-equivalentiegegevens met betrekking tot niet-EU-referentiegeneesmiddelen. Krachtens artikel 10 van richtlijn 2001/83/EG moet de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel worden vastgesteld; de bovengenoemde onderzoeken kunnen derhalve niet geacht worden te voldoen aan de criteria van artikel 10.

Sommige vergunninghouders hebben bio-equivalentiegegevens ingediend van een onderzoek dat in verband gebracht wordt met onopgeloste, kritieke GCP-bevindingen. Het CHMP concludeerde dat deze onderzoeken op basis van de kritieke GCP-bevindingen niet betrouwbaar genoeg zijn om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen.

Geneesmiddelen van categorie 1

De categorie omvat producten waarvoor vergunninghouders uitsluitend biowaiver-verzoeken of onderzoeken naar de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel ingediend hebben die gegenereerd zijn op de locatie van GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, India, en producten waarvoor vergunninghouders niets ingediend hebben. Desalniettemin hebben veel vergunninghouders diverse verklaringen ingediend met betrekking tot de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen, zoals beschreven in de vorige paragraaf. Deze verklaringen zijn zorgvuldig beoordeeld.

Bij het ontbreken van bewijs voor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel concludeerde het CHMP dat de werkzaamheid en veiligheid van het desbetreffende geneesmiddel van categorie 1 niet kan worden vastgesteld en dat de baten-risicoverhouding derhalve niet als positief kan worden beschouwd.

Geneesmiddelen van categorie 2

Deze categorie omvat geneesmiddelen waarvoor vergunninghouders een biowaiver-verzoek (d.w.z. claims dat wordt voldaan aan de criteria voor een biowaiver op basis van een biofarmaceutisch classificatiesysteem (BCS) zoals omschreven in aanhangsel III van de richtlijn inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken (CPMP/EWP/QWP/1401/98)) hebben ingediend om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen.

Het CHMP is van oordeel dat het biowaiver-verzoek voor producten opgenomen in bijlage IA die levetiracetam, levocetirizine en metoclopramide bevatten, aanvaardbaar is. De bio-equivalentie is derhalve vastgesteld en de baten-risicoverhouding voor deze middelen blijft positief. Het CHMP adviseert derhalve om de desbetreffende handelsvergunningen te handhaven.

Voor de resterende geneesmiddelen in categorie 2 (d.w.z. producten opgenomen in bijlage IB die donepezil bevatten), werden de volgende problemen naar voren gebracht, die vaststelling van de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel onmogelijk maken:

- Absorptie via de mondholte voor een orodispergeerbare formulering kan niet worden uitgesloten.
- Verschillen in samenstelling – het testmiddel bevat kritieke hulpstoffen die van invloed kunnen zijn op het farmacokinetische profiel van het geneesmiddel (absorptie).

Bij het ontbreken van bewijs voor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel kunnen de werkzaamheid en veiligheid van deze geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan de baten-risicoverhouding derhalve niet als positief worden beschouwd. Het CHMP adviseert derhalve om de desbetreffende handelsvergunningen te schorsen.

Geneesmiddelen van categorie 3

Deze categorie omvat producten waarvoor handelsvergunninghouders gegevens indienden afkomstig van onderzoeken naar de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel anders dan het onderzoek dat op de locatie van GVK Biosciences Pvt. Ltd. in Hyderabad, India, werd uitgevoerd.

Wat betreft de volgende geneesmiddelen in categorie 3 (producten opgenomen in bijlage IA die bendroflumethiazide bosentan, fexofenadine, lansoprazol, nebivolol en venlafaxine bevatten) is het CHMP van mening dat de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel op basis van de resultaten van de ingediende proeven kan worden vastgesteld. De baten-risicoverhouding voor deze geneesmiddelen blijft derhalve positief. Het CHMP adviseert derhalve om de desbetreffende handelsvergunningen te handhaven.

Voor de resterende geneesmiddelen in categorie 3 (producten opgenomen in bijlage IB die clindamycine, esomeprazol, fenoxymethylpenicilline en trimetazidine bevatten), werden de volgende problemen naar voren gebracht, die vaststelling van de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel onmogelijk maken:

- De identiteit van het testmiddel in het onderzoek met het toegelaten (in de handel gebrachte) middel is niet duidelijk.
- Het volledige onderzoeksrapport van het bio-equivalentieonderzoek ontbreekt; er werd alleen een samenvatting van het onderzoek ingediend.
- Het referentiegeneesmiddel is niet goedgekeurd in de EU.
- Het onderzoek in stationaire toestand (steady state) voor een middel met gereguleerde afgifte ontbreekt.
- Het onderzoek met een enkelvoudige dosis voor een middel met gereguleerde afgifte ontbreekt.
- Er werd alleen een samenvatting van een pilotonderzoek ingediend.
- Het testmiddel was op het moment van het onderzoek verlopen.
- Het volledige bioanalytische rapport ontbreekt.
- Een biowaiver voor een lagere sterkte is niet aanvaardbaar, aangezien geen vergelijking van het oplosbaarheidsprofiel werd ingediend overeenkomstig de bio-equivalentierichtlijn.

Naar aanleiding van de beoordeling merkte het CHMP op dat geneesmiddelen die pravastatine bevatten niet in deze procedure mogen worden opgenomen aangezien ze buiten de reikwijdte van de procedure vallen.

Baten-risicoverhouding

Het ANSM-inspectierapport, de beschikbare gegevens en alle in de antwoorden van de vergunninghouders aangevoerde argumenten in aanmerking nemende, concludeerde het CHMP in zijn plenaire bijeenkomst in januari 2015 dat bij het ontbreken van bewijs van bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel, de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van het desbetreffende geneesmiddel niet kan worden vastgesteld.

Wanneer de bio-equivalentie niet vastgesteld is, kunnen de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van het referentiegeneesmiddel niet naar het generieke middel worden geëxtrapoleerd aangezien de biologische beschikbaarheid van de werkzame stof van de twee

geneesmiddelen mogelijk verschillend is. Indien de biologische beschikbaarheid van het middel hoger was dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, zou dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die hoger dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een toename van de incidentie of ernst van de bijwerkingen. Indien de biologische beschikbaarheid van het middel lager was dan de biologische beschikbaarheid van het referentiegeneesmiddel, zou dit resulteren in een blootstelling van patiënten aan de werkzame stof die lager dan de bedoeling is, met als mogelijk gevolg een geringere werkzaamheid of een vertraging of zelfs het uitblijven van therapeutische werkzaamheid. In het licht van deze onzekerheden en de daaruit voortvloeiende potentiële bezorgdheid over de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid, is de baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen niet positief.

Op basis van de beoordeling van de antwoorden van de vergunninghouders en na alle door de vergunninghouders aangevoerde argumenten terdege in aanmerking genomen te hebben, nam het CHMP dienovereenkomstig de volgende conclusies aan:

- Met betrekking tot geneesmiddelen (bijlage IA) waarvoor bio-equivalentieonderzoeken anders dan de onderzoeken die op de locatie van GVK Biosciences in Hyderabad werden uitgevoerd of claims dat de geneesmiddelen voldoen aan de criteria voor een biowaiver op basis van een biofarmaceutisch classificatiesysteem (BCS) zoals omschreven in aanhangsel III van de richtlijn inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken (CPMP/EWP/QWP/1401/98) werden ingediend en door het CHMP beoordeeld en positief geacht werden (d.w.z. geneesmiddelen die bendroflumethiazide, bosentan, fexofenadine, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizine, metoclopramide, nebivolol en venlafaxine bevatten), is het CHMP van mening dat de bio-equivalentie is vastgesteld.

De baten-risicoverhouding voor de producten in bijlage IA blijft positief en het CHMP adviseert derhalve om de desbetreffende handelsvergunningen te handhaven.

- Met betrekking tot geneesmiddelen (bijlage IB) waarvoor geen bio-equivalentiegegevens ingediend werden of die het CHMP ontoereikend achtte om een positieve baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen te ondersteunen, is het CHMP van mening dat de bio-equivalentie ten opzichte van een in de EU goedgekeurd referentiegeneesmiddel niet is vastgesteld en concludeerde dan ook dat de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunning onjuist zijn en dat de baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG niet positief is.

Het CHMP adviseert daarom dat deze handelsvergunningen (bijlage IB) dienen te worden geschorst tenzij de nationale bevoegde instanties het geneesmiddel van cruciaal belang achten. Voor een handelsvergunning voor een geneesmiddel dat van cruciaal belang geacht wordt, kan de schorsing in de betrokken lidstaat of lidstaten worden uitgesteld gedurende een periode van maximaal 24 maanden vanaf het besluit van de Commissie. Mocht(en) de lidstaat of lidstaten een geneesmiddel in de loop van deze periode niet langer van cruciaal belang achten, dan wordt de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning alsnog van kracht.

Voor de geneesmiddelen die lidstaten van cruciaal belang achten moeten de vergunninghouders binnen twaalf maanden na het besluit van de Commissie een onderzoek naar de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel indienen.

Een geneesmiddel dat in bijlage IB is opgenomen kan door de lidstaat of lidstaten van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling als potentieel onvervulde medische behoefte, daarbij de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de respectieve lidstaat of lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte in aanmerking nemende.

Voor handelsvergunningen waarvoor schorsing wordt aanbevolen concludeerde het CHMP dat de schorsing ongedaan gemaakt kan worden wanneer de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld op basis van een onderzoek naar de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel.

Heronderzoeksprocedure

Na vaststelling van het advies van het CHMP tijdens zijn vergadering van januari 2015 werden van de volgende vergunninghouders verzoeken tot heronderzoek ontvangen:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda België, Pensa Pharma en Labesfal Genéricos (voor alendronaat);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG en Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (voor irbesartan hydrochlorothiazide en irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd en Betapharm Arzneimittel GmbH (voor dipyridamol en levetiracetam);
4. Neo Balkanika (voor nebivolol);
5. Genericon Pharma Oostenrijk (voor nebivolol).

Als ondersteuning van hun verzoek tot heronderzoek dienden de vergunninghouders redenen in om te kunnen stellen dat de baten-risicoverhouding van de producten die onderworpen zijn aan schorsing van de handelsvergunning positief is. De ingediende redenen werden door het CHMP in overweging genomen en beoordeeld.

De conclusies van het CHMP over de punten in de door de vergunninghouder aangevoerde redenen, worden hieronder gegeven.

- **Verzoek tot heronderzoek voor alendronaat:**

Belang van de behandeling met alendronaat voor patiënten: de vergunninghouders wijzen op het belang van de behandeling met alendronaat voor patiënten en het belang van de permanente beschikbaarheid van het geneesmiddel ter bescherming van de volksgezondheid.

Onderkend wordt dat alendronaat een belangrijke plaats inneemt bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose. In plaats van de geneesmiddelen onder geschorste handelsvergunningen kunnen echter andere generieke geneesmiddelen of het oorspronkelijke geneesmiddel worden voorgeschreven. Bovendien wordt verwezen naar het advies van het CHMP waarin gesteld wordt dat geneesmiddelen door individuele lidstaten van cruciaal belang geacht kunnen worden wegens een potentieel onvervulde medische behoefte, daarbij de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de respectieve lidstaat of lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte in aanmerking nemende. Wanneer op basis van deze criteria de nationale bevoegde instanties in de lidstaten van oordeel zijn dat een geneesmiddel van cruciaal belang is, kan de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning(en) worden uitgesteld gedurende de periode dat het geneesmiddel van cruciaal belang geacht wordt (een periode van maximaal 24 maanden vanaf het besluit van de Commissie).

Het CHMP is van mening dat dit argument niet wegneemt dat de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel moet worden vastgesteld om te kunnen concluderen dat de baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen positief is.

Niet alle fasen van het onderzoek zijn uitgevoerd door GVK Bio: voor de oorspronkelijke indiening had de vergunninghouder een bio-equivalentieonderzoek uitgevoerd waarin zijn testmiddel natriumalendronaat 70 mg-tabletten vergeleken werd met het Europese innoverende geneesmiddel Fosamax 70 mg-tabletten bij gezonde, volwassen, mannelijke proefpersonen in nuchtere toestand. De klinische fase werd uitgevoerd door GVK Bio; de bioanalytische, farmacokinetische en statistische fasen werden door een andere onderzoeksorganisatie uitgevoerd.

Er werden ernstige tekortkomingen vastgesteld op de klinische locatie waar het onderzoek werd uitgevoerd, en met het oog op de ernst van de vastgestelde tekortkomingen worden de op de klinische locatie verkregen gegevens door het CHMP niet betrouwbaar geacht. Het CHMP is daarom van oordeel dat analyse van de plasmamonsters door een andere onderzoeksorganisatie niet wegneemt dat de gegenereerde gegevens onbetrouwbaar zijn.

Het CHMP is van mening dat het door de vergunninghouders aangevoerde argument niet wegneemt dat de bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel moet worden vastgesteld om te kunnen concluderen dat de baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen positief is, en dat het argument daarom dient te worden afgewezen.

Indiening van nieuwe wetenschappelijke gegevens: de vergunninghouders lieten het CHMP weten dat ze activiteiten in gang gezet hadden voor een nieuw bio-equivalentieonderzoek. Er werd kennisgenomen van de informatie, maar aangezien er geen gegevens van dit bio-equivalentieonderzoek ingediend zijn in het kader van de procedure krachtens artikel 31, werd hiermee geen rekening gehouden.

De vergunninghouder moet dan ook nog steeds de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vaststellen om te kunnen concluderen dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel positief is.

Ervaring na het in de handel brengen: de vergunninghouder wijst op de ervaring na het in de handel brengen die bijna zeven jaar lang is opgedaan met formuleringen die alendroninezuur bevatten.

Het CHMP merkte op dat gegevens over geneesmiddelenbewaking die bij de bevoegde instanties werden gemeld, niet op problemen wezen die toegeschreven konden worden aan het ontbreken van bio-equivalentie, zoals verminderde werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid. Het CHMP is echter van oordeel dat op basis van de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking waarschijnlijk geen signalen met betrekking tot de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid werden aangetroffen en dat het ontbreken van signalen op het gebied van geneesmiddelenbewaking onvoldoende garantie biedt om te kunnen concluderen dat de baten-risicoverhouding positief is bij het ontbreken van bewijs voor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel.

Tot slot wordt opgemerkt dat de bio-equivalentie voor een generiek middel dient te worden aangetoond in lijn met de criteria zoals omschreven in artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG en de richtlijn inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken.

Om bovengenoemde redenen kunnen gegevens met betrekking tot ervaring na het in de handel brengen het ontbreken van bewijs van bio-equivalentie niet goedmaken.

- **Verzoek tot heronderzoek voor irbesartan en irbesartan hydrochlorothiazide:**

Vastgestelde bio-equivalentie tegenover niet-EU-RMP voor irbesartan: voor het EU-dossier van de houder van de handelsvergunning voor irbesartan 75, 150 en 300 mg-tabletten is het volgende bio-equivalentieonderzoek uitgevoerd: bio-equivalentieonderzoek voor irbesartan filmomhulde tabletten waarbij een sterkte van 300 mg vergeleken werd met EU-referentiegeneesmiddel APROVEL 300 mg filmomhulde tabletten. Vervolgens werd voor de indiening van een Australisch (AU) generiek dossier een bio-equivalentieonderzoek uitgevoerd waarbij irbesartan filmomhulde tabletten 300 mg werden vergeleken met het AU-referentiegeneesmiddel AVAPRO 300 mg filmomhulde tabletten afkomstig van de Australische markt.

De vergunninghouder claimt dat de in het AU-onderzoek verkregen gegevens van toepassing blijven voor de EU. Bovendien stelt de vergunninghouder dat artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG 'ruimte voor interpretatie laat' en dat niet specifiek wordt aangegeven dat een EU-referentiegeneesmiddel gebruikt moet worden. Volgens de vergunninghouder staat dit alleen in de richtlijn inzake de uitvoering van bio-equivalentieonderzoeken. Tot slot stelt de vergunninghouder dat herhaling van het bio-

equivalentieonderzoek zou leiden tot een bevestiging van wat hij al weet, d.w.z. dat het testmiddel irbesartan bio-equivalent is aan het EU-referentiegeneesmiddel. Derhalve zouden vrijwilligers onnodig aan een geneesmiddel blootgesteld worden zonder dat daar een duidelijke reden voor is, wat vanuit ethisch oogpunt onaanvaardbaar is.

Voor generieke middelen die goedgekeurd zijn krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG, is vaststelling van de bio-equivalentie ten opzichte van een referentiegeneesmiddel een absolute voorwaarde. Dit referentiegeneesmiddel moet in de EU goedgekeurd zijn volgens de in artikel 6 omschreven EU-procedures en in overeenstemming met de EU-vereisten die in artikel 8 van de genoemde richtlijn omschreven worden.

Onverminderd bovenstaande vereiste heeft het CHMP de argumentatie van de vergunninghouders beoordeeld en was het van oordeel dat vanuit wetenschappelijk oogpunt op basis van de ingediende gegevens niet is vastgesteld dat het AU-referentiegeneesmiddel en het EU-referentiegeneesmiddel identiek zijn (bijv. de productielocaties zijn onbekend, de kwantitatieve samenstelling is onbekend).

Op basis van het ingediende onderzoek kan de bio-equivalentie ten opzichte van een in de EU goedgekeurd referentiegeneesmiddel niet worden vastgesteld. Concluderend is het CHMP van mening dat de door de vergunninghouders ingediende gegevens niet geschikt zijn om de positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel te ondersteunen.

Vastgestelde bio-equivalentie tegenover niet-EU-RMP voor irbesartan hydrochlorothiazide: voor het EU-dossier van de handelsvergunning voor irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg en 300 mg/25 mg is het volgende bio-equivalentieonderzoek uitgevoerd: bio-equivalentieonderzoek voor irbesartan + hydrochlorothiazide filmomhulde tabletten waarbij een sterkte van 300/25 mg vergeleken werd met EU-referentiegeneesmiddel COAPROVEL 300/25 mg filmomhulde tabletten. Vervolgens werd voor de indiening van een generiek AU-dossier een bio-equivalentieonderzoek uitgevoerd waarbij irbesartan hydrochlorothiazide filmomhulde tabletten 300 mg/25 mg van Alembic werden vergeleken met het AU-referentiegeneesmiddel AVAPRO HCT 300 mg filmomhulde tabletten afkomstig van de Australische markt.

Op basis van dezelfde argumentatie als hierboven beschreven voor irbesartan claimt de vergunninghouder dat de in het AU-onderzoek verkregen gegevens van toepassing blijven voor de EU. Na bestudering van de argumentatie van de vergunninghouders bevestigt het CHMP zijn mening en concludeert dat de door de vergunninghouders ingediende gegevens niet geschikt zijn om de positieve baten-risicoverhouding van het geneesmiddel te onderbouwen.

- **Verzoek tot heronderzoek voor levetiracetam en dipyridamol:**

Nieuwe wetenschappelijke gegevens: de vergunninghouders hebben een biowaiver-verzoek voor levetiracetam en een nieuw bio-equivalentie-onderzoek voor dipyridamol ingediend. De vergunninghouders hebben bovengenoemde wetenschappelijke gegevens niet vóór de aanneming van het oorspronkelijke advies ingediend.

Zoals omschreven in artikel 62, lid 1, alinea 4, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 32, lid 4, alinea 3, van Richtlijn 2001/83/EG, kan deze bezwaarprocedure *“uitsluitend betrekking hebben op van tevoren door de aanvrager[/vergunninghouder] aangegeven punten van het oorspronkelijke advies en kan [deze] uitsluitend op wetenschappelijke gegevens worden gebaseerd zoals deze beschikbaar waren bij de goedkeuring van het oorspronkelijke advies door het Comité.”* Deze wetenschappelijke gegevens kunnen derhalve niet in aanmerking worden genomen tijdens de heronderzoeksprocedure.

Positieve inspectie- en controlehistorie van de locatie van GVK Bio in Hyderabad: de vergunninghouders stellen op basis van het feit dat bij een GCP-controle door MHRA van een onderzoek op de locatie van GVK Bio geen kritieke of grove schendingen van de GCP zijn vastgesteld,

dat de conclusies van het CHMP dat onderzoeken die zijn uitgevoerd op de locatie van GVK Bio niet betrouwbaar genoeg zijn om bio-equivalentie aan te tonen, niet gerechtvaardigd zijn. De vergunninghouders stellen ook dat ze kennis genomen hebben van het advies met betrekking tot GCP-controles die door cliënten van GVK Bio zijn uitgevoerd (d.w.z. dat deze controles onder de maat zijn aangezien er op de locatie van GVK Bio geen ernstige schendingen van de GCP werden vastgesteld). De vergunninghouders voeren aan dat deze generalisatie alleen gerechtvaardigd kan worden als er bewijs wordt overgelegd dat individuele controles niet volgens de geldende normen uitgevoerd werden, en dat dergelijk bewijs niet werd overgelegd.

Het CHMP erkent dat op de locatie van GVK Bio in Hyderabad over een langere periode een aantal controles door cliënten van GVK Bio en inspecties door bevoegde instanties werden uitgevoerd zonder dat kritische bevindingen werden gedaan. Het CHMP is echter van mening dat de bevindingen van ANSM in 2014 ernstig waren met het oog op de gevolgen voor de integriteit van de onderzoeken.

De resultaten en controles van data-integriteit door vergunninghouders werden niet als toereikend beschouwd om de bevindingen van de ANSM-inspectie op de locatie van GVK Bio in Hyderabad, terzijde te schuiven.

Bovendien wordt bij inspecties door regelgevende instanties een steekproefprocedure gehanteerd waarbij specifieke onderdelen van een bepaalde activiteit uitvoerig worden bekeken om te kunnen vaststellen of aan alle relevante richtsnoeren en voorschriften is voldaan. Dit betekent dat een geslaagde uitkomst in een bepaalde inspectie niet kan worden beschouwd als garantie dat alle processen goed zijn verlopen en conform GCP zijn. Ook mogen de bevindingen van een eerdere inspectie niet worden genegeerd.

Tot slot stelde het CHMP vast dat GVK Bio geen bewijs had overgelegd om aan te tonen dat het probleem beperkt bleef tot een specifieke periode of specifieke klinische proeven of specifieke personen en klinische activiteiten. Het CHMP concludeerde derhalve dat alle bio-equivalentieonderzoeken met klinische activiteiten die op de locatie van GVK Bio in Hyderabad, India, uitgevoerd waren sinds GVK Bio in 2004 met deze activiteiten begon, onvoldoende betrouwbaar waren om de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen waarop ze betrekking hebben te ondersteunen.

Het CHMP bevestigt derhalve dat redelijkerwijs niet kan worden uitgesloten dat kritieke GCP-overtredingen op de locatie van invloed zijn geweest op de betrouwbaarheid van de wetenschappelijke gegevens van andere bio-equivalentieonderzoeken die op de locatie zijn uitgevoerd, en dat de onderzoeken dus nog steeds geacht worden onbetrouwbaar te zijn. Het CHMP is van oordeel dat deze onderzoeken niet kunnen worden gebruikt om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen en dus een generieke handelsvergunning te ondersteunen.

- **Verzoek tot heronderzoek voor nebivolol van Neo-Balkanika:**

De vergunninghouder claimde dat hij de officiële kennisgeving van de opname van het middel in de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 niet had ontvangen. Derhalve werd de informatie die in het stadium van het heronderzoek werd ingediend in aanmerking genomen om het recht van verweer van de firma te waarborgen.

Neo Balkanika diende het bio-equivalentieonderzoek (PK-05-035) in dat reeds tijdens de verwijzingsprocedure werd ingediend ter ondersteuning van handelsvergunningen voor nebivolol 5 mg-tabletten, met dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling en dezelfde fabrikanten. Het CHMP had dit onderzoek al beoordeeld en geconcludeerd dat het als aanvaardbaar bewijs van bio-equivalentie kan worden beschouwd en dat de baten-risicoverhouding van de respectieve handelsvergunningen als positief kan worden beschouwd.

De bio-equivalentie ten opzichte van een in de EU goedgekeurd referentiegeneesmiddel is bevestigd en derhalve kan worden geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van nebivolol / Neo Balkanika positief is.

- **Verzoek tot heronderzoek voor Genericon Pharma Oostenrijk**

De vergunninghouder heeft tijdens het verloop van het heronderzoek een bio-equivalentieonderzoek voor nebivolol ingediend. De vergunninghouder heeft geen gebruik gemaakt van het recht om de bovengenoemde wetenschappelijke gegevens vóór de aanneming van het oorspronkelijke advies in te dienen.

Zoals omschreven in artikel 62, lid 1, alinea 4, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en artikel 32, lid 4, alinea 3, van Richtlijn 2001/83/EG, kan deze bezwaarprocedure *“uitsluitend betrekking hebben op van tevoren door de aanvrager[/vergunninghouder] aangegeven punten van het oorspronkelijke advies en kan [deze] uitsluitend op wetenschappelijke gegevens worden gebaseerd zoals deze beschikbaar waren bij de goedkeuring van het oorspronkelijke advies door het Comité.”* Deze wetenschappelijke gegevens kunnen derhalve niet in aanmerking worden genomen tijdens de heronderzoeksprocedure.

- **Algehele conclusie van het heronderzoek**

Op basis van alle beschikbare gegevens, waaronder de informatie die tijdens de oorspronkelijke beoordelingsprocedure werd ingediend en de gedetailleerde redenen voor heronderzoek die de vergunninghouders naar voren brachten:

- concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van nebivolol/Neo Balkanika positief is; nebivolol/Neo Balkanika wordt derhalve opgenomen in de lijst van geneesmiddelen waarvoor handhaving van de handelsvergunning wordt aanbevolen;
- bevestigde het CHMP zijn eerdere aanbeveling om de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel niet werd vastgesteld, te schorsen.

Redenen voor het advies van het CHMP

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor de desbetreffende geneesmiddelen op basis van de procedure van GVK Bio in aanmerking heeft genomen;
- het CHMP alle beschikbare gegevens en informatie die de vergunninghouders indienden alsook de door GVK Bio ingediende informatie heeft beoordeeld;
- het CHMP de door de vergunninghouders schriftelijk gegeven redenen voor heronderzoek heeft bestudeerd;
- het CHMP in overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG concludeerde dat de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunning onjuist zijn en dat de baten-risicoverhouding niet positief is voor handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing ingediend werden of die het CHMP ontoereikend achtte om de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB);
- het CHMP voor de handelsvergunningen van de in bijlage IA opgenomen geneesmiddelen die bendroflumethiazide, bosentan, fexofenadine, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizine,

metoclopramide, nebivolol en venlafaxine bevatten, concludeerde dat de baten-risicoverhouding positief is voor de goedgekeurde indicaties,

adviseert het CHMP daarom in overeenstemming met artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG:

- a. om de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing ingediend werden of die het CHMP ontoereikend achtte om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB) te schorsen, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG niet positief is.

De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen, voor zover van toepassing, wordt uiteengezet in bijlage III.

Het CHMP adviseert derhalve met algemene stemmen de schorsing van de handelsvergunningen voor de geneesmiddelen waarnaar wordt verwezen in bijlage IB.

Sommige van deze geneesmiddelen kunnen door de individuele lidstaten van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling als potentieel onvervulde medische behoefte, daarbij de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de desbetreffende lidstaat of lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte in aanmerking nemende.

Wanneer op basis van deze criteria de nationale bevoegde instanties in de lidstaten van oordeel zijn dat een geneesmiddel van cruciaal belang is, kan de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning(en) worden uitgesteld gedurende de periode dat het geneesmiddel van cruciaal belang geacht wordt. Deze periode van uitstel duurt maximaal 24 maanden vanaf het besluit van de Commissie. Mocht(en) de lidstaat of lidstaten een geneesmiddel in de loop van deze periode niet langer van cruciaal belang achten, dan wordt de schorsing van de desbetreffende handelsvergunning(en) alsnog van kracht.

Voor de door lidstaat of lidstaten van cruciaal belang geachte geneesmiddelen moeten de vergunninghouders binnen twaalf maanden na het besluit van de Commissie een onderzoek naar de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel indienen;

- b. om de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel werd vastgesteld (bijlage IA), te handhaven aangezien de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen positief is.