

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

For at kunne konkludere, at et givet lægemiddel, for hvilket der er udstedt markedsføringstilladelse eller indgivet en ansøgning om markedsføringstilladelse, har samme virkning og sikkerhed som referencelægemidlet, skal bioækvivalens med referencelægemidlet kunne påvises, jf. artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd er en kontraktforskningsorganisation, der står for den analytiske og kliniske del af bioækvivalensundersøgelser. Nogle af disse undersøgelser er blevet anvendt til at understøtte ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler i EU.

På Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Chennai, Indien, fandt de østrigske sundhedsmyndigheder (BASG) og de nederlandske sundhedsmyndigheder (IGZ) i februar 2016 kritisable forhold under en inspektion vedrørende god klinisk praksis.

Desuden er der foretaget inspektion af en undersøgelse udført af Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd's center i Coimbatore. Chennai-centret og Coimbatore-centret skal efterleve de samme regler.

I lyset af de kritisable forhold og behovet for at beskytte den offentlige sundhed i EU har en lang række medlemsstater vurderet, at det er i EU's interesse at indbringe sagen for CHMP, idet de anmoder om, at udvalget vurderer betydningen af fundene for benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne på basis af undersøgelser, som er udført af disse centre mellem juni 2012 og juni 2016, samt for de verserende ansøgninger om markedsføringstilladelse, der benytter disse undersøgelser.

CHMP blev navnlig anmodet om at afgive en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse produkter bør fastholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes, og om, hvorvidt ansøgninger om markedsføringstilladelse bør godkendes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

De østrigske og nederlandske myndigheders fund giver anledning til alvorlige betænkeligheder ved egnetheden af kvalitetssikringssystemet i Micro Therapeutics Research LTd, Indien. Data fra bioækvivalens-undersøgelser, der er indsendt til de kompetente myndigheder som dokumentation for lægemidlers bioækvivalens med originalproduktet, anses for at være upålidelige. De pågældende lægemidlers bioækvivalens er således ikke påvist.

Ud fra de data, der er indsendt under proceduren vedrørende lægemidlerne Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg, Paracetamol DAWA 1000 mg filmovertrukne tabletter, Memantine Pharmascope 10 mg og 20 mg, Memantine DAWA 10 mg og 20 mg, Morysa 10 mg og 20 mg (SVUS Pharma a.s.) samt Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg- og 5 mg-tabletter, vurderer CHMP, at bioækvivalens med EU-referencelægemidlet er påvist, og anbefaler, at de pågældende markedsføringstilladelser fastholdes. Hvad angår ansøgningerne om markedsføringstilladelse for Hydrokortison Alternova (Orifarm) og Hydrokortison BBS, har CHMP konkluderet, at de pågældende medlemsstater skal vurdere, hvorvidt forbindelsen mellem det lægemiddel, der søges markedsføringstilladelse for, og de lægemidler, der er beskrevet i litteraturen, jf. bilag I til direktiv 2001/83/EF, er tilstrækkeligt dokumenteret, jf. artikel 10a i direktiv 2001/83/EF ("almindelig anerkendt anvendelse").

Som følge af manglende påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet kan kravene i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke anses for at være opfyldt, og de pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed kan ikke klarlægges. Benefit/risk-forholdet kan dermed ikke betragtes som positivt. CHMP anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelsen for alle øvrige lægemidler, der er omfattet af denne procedure, da der ikke er påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlerne.

Desuden anbefaler udvalget, at de pågældende markedsføringstilladelser suspenderes, medmindre lægemidlet anses for kritisk nødvendigt af de pågældende kompetente nationale myndigheder.

En medlemsstat kan anse et godkendt lægemiddel for at være kritisk nødvendigt, hvis den vurderer, at der foreligger et uopfyldt medicinsk behov, idet den skal tage højde for tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i landet samt, hvis det er relevant, arten af den sygdom, der skal behandles.

For lægemidler, der anses for kritisk nødvendige, kan suspenderingen af markedsføringstilladelsen i de pågældende medlemsstater udsættes i en periode på højst 24 måneder efter Kommissionens beslutning. Hvis medlemsstaterne i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af den pågældende markedsføringstilladelse i kraft.

For så vidt angår alle andre ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er omfattet af denne procedure, finder CHMP, at ansøgerne ikke har fremsendt oplysninger, der gør det muligt at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, og ansøgningerne om markedsføringstilladelse opfylder derfor ikke aktuelt kriterierne for godkendelse.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

CHMP's udtalelse er baseret på følgende betragtninger:

- Udvalget har behandlet sagen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, for så vidt angår markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, hvor de kliniske og/eller bioanalytiske dele af bioækvivalensundersøgelserne er udført af Micro Therapeutic Research Labs Limited mellem juni 2012 og juni 2016.
- Udvalget har gennemgået alle foreliggende data og oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse/ansøgerne samt oplysninger fra Micro Therapeutic Research Labs Limited.
- Udvalget konkluderer, at oplysningerne til understøttelse af markedsføringstilladelserne og ansøgningerne om markedsføringstilladelse ikke er korrekte, og at benefit/risk-forholdet ikke kan betragtes som positivt, hvad angår:
 - godkendte lægemidler, for hvilke der er fremlagt alternative data eller begrundelser, men hvor CHMP ikke finder disse fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.
 - ansøgninger om markedsføringstilladelse, for hvilke der ikke er fremlagt alternative data eller begrundelser.
- Med hensyn til markedsføringstilladelser og ansøgninger om markedsføringstilladelse, for hvilke der er fremlagt alternative data, der påviser bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, har udvalget konkluderet, at benefit/risk-forholdet kan anses for at være positivt.

I overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF konkluderer CHMP derfor følgende:

- a. Markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke der ikke er fremlagt bioækvivalensdata eller begrundelser, eller hvis bioækvivalensdata eller begrundelser af CHMP ikke vurderes at være fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, bør suspenderes, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne ikke er korrekte, og da benefit/risk-forholdet for disse lægemidler derfor ikke kan anses for at være positivt, jf. artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

De enkelte medlemsstater kan anse visse af disse lægemidler for at være kritisk nødvendige, hvis de vurderer, at der foreligger et uopfyldt medicinsk behov, idet de skal tage højde for

tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i landet samt, hvis det er relevant, arten af den sygdom, der skal behandles. Når medlemsstatens nationale kompetente myndigheder efter disse kriterier anser et lægemiddel for at være kritisk nødvendigt, kan suspenderingen af de pågældende markedsføringstilladelser udskydes, så længe som lægemidlet anses for at være kritisk nødvendigt. Perioden for udskydelsen kan ikke overstige 24 måneder regnet fra Kommissionens beslutning. Hvis medlemsstaten i løbet af denne periode ikke længere anser lægemidlet for at være kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af den pågældende markedsføringstilladelse i kraft. For lægemidler, der anses for at være kritisk nødvendige af medlemsstaten, skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge en undersøgelse af lægemidlets bioækvivalens med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning.

For at suspenderingen af en markedsføringstilladelse skal kunne ophæves, skal markedsføringstilladelsesindehaveren kunne påvise bioækvivalens med et godkendt EU-referencelægemiddel baseret på relevante data, jf. bestemmelserne i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF (f.eks. en undersøgelse af bioækvivalensen med det pågældende EU-referencelægemiddel).

- b. Ansøgninger om markedsføringstilladelse, for hvilke der ikke er fremlagt data eller begrundelser, eller hvis data eller begrundelser af CHMP ikke vurderes at være fyldestgørende til at godtgøre bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, opfylder ikke kriterierne for godkendelse, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne ikke er korrekte, og da benefit/risk-forholdet for disse lægemidler derfor ikke kan anses for at være positivt, jf. artikel 26 i direktiv 2001/83/EF.
- c. Markedsføringstilladelser for lægemidler, hvis bioækvivalens med EU-referencelægemidlet er påvist, bør fastholdes, da benefit/risk-forholdet for disse lægemidler anses for at være positivt.
- d. Bioækvivalensen med et godkendt EU-referencelægemiddel er fastlagt for de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er anført i bilag IA til CHMP's udtalelse.