

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Voor een geneesmiddel met een handelsvergunning of waarvoor een handelsvergunning is aangevraagd krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd, is bio-equivalentie essentieel voor de conclusie dat de werkzaamheid en veiligheid overeenkomen met die van het referentiemiddel.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd is een organisatie voor contractonderzoek (CRO) die de analytische en klinische onderdelen van bio-equivalentieonderzoeken uitvoert, waarvan sommige zijn gebruikt ter ondersteuning van vergunningaanvragen voor geneesmiddelen in de EU.

In februari 2016 werden kritieke bevindingen gedaan na inspecties door de Oostenrijkse federale dienst voor veiligheid in de gezondheidszorg (BASG) en de Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) om de naleving van Good clinical practice (GCP) te controleren bij Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Chennai, India.

Daarnaast werd een op de locatie Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd in Coimbatore uitgevoerde studie geïnspecteerd. De Chennai-locatie en de Coimbatore-locatie volgen dezelfde bepalingen.

In het licht van de kritische inspectiebevindingen en de noodzaak om de volksgezondheid in de EU te beschermen waren verschillende lidstaten van oordeel dat het in het belang van de Unie is de zaak door te verwijzen naar het CHMP en te verzoeken om een beoordeling van de impact van de hierboven genoemde bevindingen op de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die door de lidstaten zijn goedgekeurd op basis van relevante, tussen juni 2012 en juni 2016 op deze locaties uitgevoerde onderzoeken en ook op nog in behandeling zijnde vergunningaanvragen waarin dergelijke studies zijn opgenomen.

Het CHMP werd in het bijzonder verzocht om krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG een advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunningen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of aanvragen voor handelsvergunningen moeten worden goedgekeurd.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De bevindingen van de Oostenrijkse en Nederlandse inspecties roepen ernstige twijfels op over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem dat bij Micro Therapeutics Research LTd, India aanwezig is. Gegevens uit bij de bevoegde instanties ingediende bio-equivalentiestudies om bio-equivalentie van geneesmiddelen t.o.v. het oorspronkelijke geneesmiddel aan te tonen worden onbetrouwbaar geacht. Daarom is voor deze middelen geen bio-equivalentie vastgesteld.

Op basis van de tijdens de procedure ingediende gegevens over de geneesmiddelen Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg filmomhulde tabletten; Memantine Pharmascope 10 mg en 20 mg; Memantine DAWA 10 mg en 20 mg; Morysa 10 mg en 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg en 5 mg tabletten; concludeerde het CHMP dat bio-equivalentie is aangetoond t.o.v. het EU-referentiegeneesmiddel en adviseerde het CHMP deze vergunningen voor het in de handel brengen te handhaven. M.b.t. de vergunningsaanvragen voor Hydrokortison Alternova (Orifarm) en Hydrokortison BBS concludeerde het CHMP dat de lidstaat of lidstaten zal/zullen moeten afwegen of de overbrugging tussen het voorgestelde product en de geneesmiddelen zoals in de literatuur beschreven volgens Bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG voldoende is vastgesteld als de aanvragen betrekking hebben op artikel 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG ('reeds lang in de medische praktijk gebruikt').

Doordat er geen bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond, kan niet worden geconcludeerd dat is voldaan aan de vereisten van artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG,

kunnen de werkzaamheid en veiligheid van de betreffende geneesmiddelen niet worden vastgesteld en kan derhalve de baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen niet als gunstig worden beoordeeld. Het CHMP adviseerde daarom de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle overige geneesmiddelen die onder deze verwijzingsprocedure vallen, aangezien bio-equivalentie ten opzichte van de EU-referentiegeneesmiddelen niet is aangetoond.

Voorts adviseert het CHMP dat de betreffende handelsvergunningen dienen te worden geschorst tenzij de betrokken nationale bevoegde instanties het geneesmiddel van cruciaal belang achten.

Een goedgekeurd geneesmiddel kan door de EU-lidstaten van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling van de potentiële onvervulde medische behoefte, daarbij de beschikbaarheid van geschikte alternatieve geneesmiddelen in de respectieve EU-lidstaten en, waar van toepassing, de aard van de te behandelen ziekte in aanmerking nemende.

Voor een handelsvergunning voor een geneesmiddel dat van cruciaal belang geacht wordt, kan de schorsing in de betrokken EU-lidstaten worden uitgesteld gedurende een periode van maximaal vierentwintig (24) maanden vanaf het besluit van de Commissie. Mocht(en) de EU-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.

Wat betreft alle andere vergunningaanvragen waarop deze verwijzing betrekking heeft, is het CHMP van mening dat de aanvragers geen informatie hebben overgelegd op grond waarvan bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel kan worden vastgesteld en dat de vergunningaanvragen daarom op dit moment niet voldoen aan de criteria voor goedkeuring.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat

- het Comité de procedure heeft beoordeeld krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor handelsvergunningen en vergunningaanvragen voor geneesmiddelen waarvoor de klinische en/of bio-analytische onderdelen van de bio-equivalentieonderzoeken werden uitgevoerd bij Micro Therapeutic Research Labs Limited in de periode tussen juni 2012 en juni 2016;
- het Comité alle beschikbare gegevens en informatie heeft beoordeeld die de houders/aanvragers van een handelsvergunning indienden, alsmede door Micro Therapeutic Research Labs Limited ingediende informatie;
- het Comité concludeerde dat de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen en vergunningaanvragen onjuist zijn en dat de baten-risicoverhouding niet als gunstig wordt beschouwd voor:
 - goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor alternatieve bio-equivalentiegegevens of een onderbouwing werden ingediend maar die door het CHMP als ontoereikend werden beschouwd om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen;
 - vergunningaanvragen waarvoor geen alternatieve gegevens of onderbouwing werden ingediend;
- het Comité concludeerde dat er voor zowel handelsvergunningen als vergunningaanvragen waarbij alternatieve gegevens voor het vaststellen van bio-equivalentie t.o.v. het EU-referentiegeneesmiddel beschikbaar waren, de baten/risicoverhouding als gunstig wordt beschouwd.

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

- a. Handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die door het CHMP ontoereikend werden geacht om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen moeten worden geschorst, 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 gunstig is.

Sommige van deze goedgekeurde geneesmiddelen kunnen door de individuele EU-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 betrokken nationale bevoegde instanties van de EU-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 deze door een of meer EU-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;

Om de schorsing van de handelsvergunningen op te heffen dient de vergunninghouder bio-equivalentie t.o.v. een geldig EU-referentiegeneesmiddel aan te tonen op basis van relevante gegevens, overeenkomstig de vereisten van Artikel 10 van Richtlijn 2001/83/EG (bijv. een bio-equivalentiestudie uitgevoerd t.o.v. het EU-referentiegeneesmiddel).

- b. Vergunningaanvragen waarvoor geen gegevens of onderbouwing werden ingediend of die het CHMP ontoereikend achtte om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen, voldoen niet aan de criteria voor goedkeuring, aangezien de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunningen onjuist zijn en de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen krachtens artikel 26 van Richtlijn 2001/83/EG niet gunstig is.
- c. Handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld, dienen te worden gehandhaafd, aangezien de baten-risicoverhouding van deze handelsvergunningen als gunstig wordt beoordeeld.
- d. Er is bio-equivalentie ten opzichte van een geldig EU-referentiegeneesmiddel vastgesteld voor vergunningaanvragen vermeld in bijlage Ia van het CHMP-advies.