

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

USA's sundhedsmyndigheder (FDA) har mellem den 29. september 2015 og 9. oktober 2015 gennemført en GCP-inspektion af den bioanalytiske virksomhed Semler Research Centre Private Ltd., 75A, 15<sup>th</sup> Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore, 560 078, Indien.

Under inspektionen blev der fundet tilfælde af grov uredelighed, herunder erstatning af og manipulation med prøver fra forsøgspersoner. De forhold, der blev konstateret under inspektionen, giver anledning til alvorlig tvivl om pålideligheden af dataene fra de bioækvivalens-undersøgelser (den kliniske og bioanalytiske del), der er foretaget i denne virksomhed. FDA har således konkluderet, at de kliniske og bioanalytiske undersøgelser, der er gennemført af Semler Research Private Ltd. i Indien, ikke er acceptable, da der er betænkeligheder ved dataintegriteten<sup>1</sup>.

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har også inspiceret den samme bioanalytiske virksomhed og Semlers kliniske enhed, der er beliggende på adressen PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indien, i perioden 27-31. januar 2015 og gennemført en opfølgende inspektion i perioden 2-5. december 2015 for at verificere overholdelsen af GLP og GCP. Inspektionerne afslørede kritiske og alvorlige afvigelser, der har ført til offentliggørelsen af en meddelelse om betænkeligheder<sup>2</sup>. WHO har konkluderet, at fundene indikerer, at der er tale om en generel eller systematisk afvigelse fra almindeligt anerkendte kvalitetsstandarder, og at fundene ikke kan tilskrives en enkelt eller to personer, der arbejder uden for kvalitetssikringssystemet. Derfor har WHO's prækvalifikationsteam (PQT) anbefalet et øjeblikkeligt stop for alle indsendte ansøgninger, der er baseret helt eller delvist på arbejde udført af Semler, indtil det er bekræftet, at de underliggende problemer er blevet løst på tilfredsstillende vis.

FDA's og WHO's fund rejser alvorlige betænkeligheder ved egnetheden af kvalitetssikringssystemet i disse enheder og derfor også ved pålideligheden af de data, der er indsendt i ansøgninger om markedsføringstilladelse til medlemsstaterne i EU.

I lyset af de ovenfor beskrevne fund og behovet for at beskytte den offentlige sundhed i EU har Storbritannien, Tyskland, Spanien, Nederlandene og Danmark vurderet, at det er i EU's interesse at indgive sagen for CHMP, idet disse lande anmoder om, at udvalget vurderer betydningen af fundene for benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der er godkendt af medlemsstaterne på basis af undersøgelser, der er udført i disse enheder, og for de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der endnu ikke er afsluttet.

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.

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

FDA's og WHO's fund rejser alvorlige betænkeligheder ved egnetheden af kvalitetssikringssystemet i Semler JP Nagar og Sakar Nagar. Dataene fra alle bioækvivalens-undersøgelser, der er udført af Semler Research Private Ltd. i Bangalore, Indien, og som er indsendt til de kompetente myndigheder som dokumentation for lægemidlers bioækvivalens med originalproduktet, anses derfor for at være upålidelige. De pågældende lægemidlers bioækvivalens er således ikke påvist.

For lægemidler, der allerede er godkendt, eller for hvilke der er ansøgt om godkendelse i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF med ændringer, er bioækvivalens afgørende for konklusionen om, hvorvidt virkning og sikkerhed er identisk med originalpræparatets.

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

<sup>2</sup> [http://apps.who.int/prequal/info\\_applicants/NOC/2016/NOC\\_Semler12April2016.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf)

På grund af manglende påvisning af bioækvivalens kan sikkerheden og virkningen således ikke ekstrapoleres fra EU-referencelægemidlet til det generiske lægemiddel, da der kan være forskel på biotilgængeligheden af det aktive stof mellem de to lægemidler. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er større end referencelægemidlets, vil det kunne medføre højere eksponering for det aktive stof hos patienterne end tilsigtet, hvilket kan føre til hyppigere eller alvorligere bivirkninger. Hvis det generiske lægemiddels biotilgængelighed er lavere end referencelægemidlets, vil det kunne medføre lavere eksponering for det aktive stof hos patienterne end tilsigtet, hvilket kan føre til ringere virkning og forsinket eller endog manglende terapeutisk virkning.

For de lægemidler, der enten allerede er godkendt, eller for hvilke der er indsendt ansøgning om godkendelse baseret på data genereret af Semler, er bioækvivalensen derfor ikke dokumenteret, og benefit/risk-forholdet kan ikke anses for at være positivt, da risikoen for problemer med sikkerheden, tolerabiliteten eller virkningen ikke kan udelukkes.

Semler gennemførte selv en undersøgelse og en analyse af de undersøgelser, der var genstand for FDA's inspektion, samt en undersøgelse for lignende fejl eller mønstre i andre undersøgelser, men fandt ingen afgørende beviser for datamanipulation, prøveudskiftning eller prøvefortynding. En række korrigerende og forebyggende handlinger er foreslået eller allerede implementeret for at håndtere de problemstillinger, der blev konstateret under FDA's og WHO's inspektioner.

Ikke desto mindre kan korrigerende og forebyggende handlinger ikke med tilbagevirkende kraft rette op på de fejl i kvalitetssikringssystemet, som blev konstateret under disse to inspektioner. Derfor er det nødvendigt at undersøge bioækvivalensen for de pågældende produkter ved brug af alternative data.

For de produkter, for hvilke der ikke findes alternative data til dokumentation af bioækvivalensen med et EU-godkendt referencelægemiddel, var hovedargumenterne fra indehaverne af markedsføringstilladelse/ansøgerne følgende:

- Fornyet analyse og gennemgang af data fra specifikke undersøgelser viste ingen uregelmæssigheder. I betragtning af de fejl, der er i kvalitetssikringssystemet i enhederne, kan resultaterne og dataintegritetskontrollen i individuelle undersøgelser foretaget af markedsføringstilladelsesindehaverne ikke gøre bioækvivalens-undersøgelserne udført af Semler Research Center acceptable som grundlag for en markedsføringstilladelse.
- I nogle tilfælde påpegede indehaverne af markedsføringstilladelse, at kun visse dele af undersøgelsen var udført af Semler, mens de øvrige opgaver var udført af en anden virksomhed. Dette ændrer ikke det faktum, at alle data, der er genereret af Semler, anses for upålidelige og som følge deraf ikke kan anvendes til at påvise bioækvivalens.
- Lægemiddelovervågningsdata for specifikke produkter, der er omfattet af denne procedure, har ikke påvist problemer, der kunne tilskrives manglende bioækvivalens, såsom nedsat virkning eller nedsat sikkerhed og tolerabilitet. Som følge af den manglende påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet, og da lægemiddelovervågningsaktiviteter ikke altid kan afsløre et problem med hensyn til virkning, sikkerhed eller tolerabilitet, er CHMP af den opfattelse, at det faktum, at lægemiddelovervågningen ikke har afsløret nogen problemer, ikke giver tilstrækkelig sikkerhed til at konkludere, at benefit/risk-forholdet er positivt.
- Det blev i nogle tilfælde påpeget, at produkter med visse aktive stoffer kunne påberåbes en dispensation for bioækvivalensundersøgelse. Der blev imidlertid ikke indsendt nogen formel ansøgning, og de detaljerede oplysninger, der var nødvendige for at vurdere en dispensations berettigelse, blev ikke stillet til rådighed af indehaverne af markedsføringstilladelse/ansøgerne.

- For nogle produkter kan data fra bioækvivalens-undersøgelser, der omfatter ikke-EU-referencelægemidler, være tilgængelige. I henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF kan disse data ikke accepteres som dokumentation for et positivt benefit/risk-forhold for de pågældende produkter, og de kan ikke erstatte kravet om dokumentation af bioækvivalensen mellem det aktuelle produkt og et egnet EU-referencelægemiddel.

Der blev indsendt alternative data til påvisning af bioækvivalensen mellem lægemidler indeholdende abacavir/lamivudin og et EU-referencelægemiddel. Efter vurdering af de alternative data anbefaler CHMP opretholdelse af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder abacavir/lamivudin (bilag IA) og konkluderer, at med hensyn til ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder abacavir/lamivudin er der påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlet ved anvendelse af alternative data.

Som følge af manglende påvisning af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet kan kravene i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke anses som opfyldte, og de pågældende lægemidlers virkning og sikkerhed kan ikke fastlægges. Benefit/risk-forholdet kan dermed ikke anses for positivt. CHMP anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelsen for alle øvrige lægemidler, der er omfattet af denne procedure (bilag IB), da der ikke er påvist bioækvivalens med EU-referencelægemidlerne. Udvalget anbefaler derfor, at disse markedsføringstilladelse (bilag IB) suspenderes, medmindre lægemidlet anses for kritisk nødvendigt af de pågældende kompetente nationale myndigheder. 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 lægemidler, der af medlemsstaterne anses for kritisk nødvendige, skal indehaverne af markedsføringstilladelse forelægge en undersøgelse af bioækvivalens med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning.

Et godkendt lægemiddel, der er opført i bilag IB, kan anses for kritisk nødvendigt af en medlemsstat på grundlag af en vurdering af det potentielle uopfyldte medicinske behov. Dette sker på baggrund af tilgængeligheden af andre egnede lægemidler i den/de pågældende medlemsstat/er og, i givet fald, karakteren af den sygdom, der skal behandles.

For så vidt angår alle andre ansøgninger om markedsføringstilladelse (bilag IB), 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 anbefaling er baseret på følgende betragtninger:

- Udvalget fulgte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for markedsføringstilladelse og ansøgninger om markedsføringstilladelse for lægemidler, for hvilke de kliniske og/eller bioanalytiske dele af bioækvivalensundersøgelserne blev udført af Semler i Bangalore, Indien.
- Udvalget gennemgik alle tilgængelige data og oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse/ansøgerne samt oplysninger fra Semler Research Centre Private Ltd.

- Udvalget konkluderede, at oplysningerne til dokumentation af markedsføringstilladelsen/ansøgningen om markedsføringstilladelsen er urigtige, og at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for:
  - Godkendte lægemidler og ansøgninger om markedsføringstilladelse, for hvilke alternative bioækvivalensdata eller en begrundelse var fremlagt, men hvor CHMP ikke fandt, at disse var fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB).
  - Godkendte lægemidler og ansøgninger om markedsføringstilladelse, for hvilke ingen alternative bioækvivalensdata eller begrundelse blev fremlagt (bilag IB).
- Udvalget konkluderede, at der for både de markedsføringstilladelser og de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er anført i bilag IA, var alternative data til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet.

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

- a. Markedsføringstilladelserne for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller en begrundelse ikke er indsendt eller af CHMP ikke anses som fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB), bør suspenderes, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

Betingelsen for at ophæve suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.

Nogle af disse lægemidler kan af de enkelte medlemsstater anses for kritisk nødvendige på grundlag af vurderingen af det potentielle uopfyldte medicinske behov. Der tages herunder hensyn til tilgængeligheden af egnede alternative lægemidler i de pågældende medlemsstater og, i givet fald, karakteren af den behandlede sygdom. 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 kritisk nødvendigt, træder suspenderingen af markedsføringstilladelsen i kraft. For lægemidler, der anses for kritisk nødvendige af medlemsstaten, skal indehaverne af markedsføringstilladelse fremlægge en undersøgelse af lægemidlets bioækvivalens med EU-referencelægemidlet senest 12 måneder efter Kommissionens beslutning.

- b. Ansøgningerne om markedsføringstilladelser for lægemidler, for hvilke bioækvivalensdata eller en begrundelse ikke er fremlagt eller af CHMP ikke anses som fyldestgørende til at fastslå bioækvivalens med EU-referencelægemidlet (bilag IB), opfylder ikke kriterierne for godkendelse, da oplysningerne til støtte for markedsføringstilladelserne er urigtige, og benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser ikke er positivt i henhold til artikel 26 i direktiv 2001/83/EF.
- c. Markedsføringstilladelserne for lægemidler, hvis bioækvivalens med EU-referencelægemidlet er påvist (bilag IA), bør fastholdes, da benefit/risk-forholdet for disse markedsføringstilladelser anses for positivt.
- d. Bioækvivalensen med EU-referencelægemidlet er fastlagt for de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er anført i bilag IA.