

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Tussen 29 september 2015 en 9 oktober 2015 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een Good Clinical Practice (GCP)-inspectie uitgevoerd bij het bio-analytische bedrijf Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 India.

Bij de inspectie werden ernstige gevallen van wangedrag geconstateerd, waaronder de vervanging en manipulatie van monsters van onderzoeksdeelnemers. De bevindingen die tijdens deze inspectie werden gemeld, roepen ernstige twijfels op over de betrouwbaarheid van de gegevens van de bio-equivalentieonderzoeken (het klinische en bio-analytische gedeelte) die op deze locatie werden verkregen. De FDA concludeerde daarom dat de door Semler Research Private Limited in Bangalore (India) uitgevoerde klinische en bio-analytische onderzoeken vanwege zorgen over de integriteit van de gegevens niet kunnen worden aanvaard¹.

Ook de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voerde tussen 27 en 31 januari 2015 een inspectie uit bij hetzelfde bio-analytische bedrijf en bij de klinische faciliteit van Semler in de PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka (India) gevolgd door een follow-upinspectie tussen 2 en 5 december 2015 om naleving van de richtlijnen voor GLP en GCP te verifiëren. Bij de inspecties werden cruciale en ernstige afwijkingen geconstateerd die leidden tot de publicatie van een 'notice of concern' door de WHO². De WHO concludeerde dat de bevindingen wijzen op het bestaan van een algehele of systematische afwijking van algemeen geaccepteerde kwaliteitsnormen en niet kunnen worden toegeschreven aan één of twee afzonderlijke personen die buiten het kwaliteitsmanagementsysteem om werken. Op deze gronden adviseerde het prekwalificatieteam (PQT) van de WHO een onmiddellijke stopzetting van de beoordeling van alle dossiers die geheel of gedeeltelijk op de bijdrage van Semler zijn gebaseerd tot is geverifieerd dat de onderliggende problemen adequaat zijn opgelost.

De bevindingen van de inspecties door de FDA en WHO roepen ernstige twijfels op over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem op deze locaties en dus over de betrouwbaarheid van de overgelegde gegevens in de aanvragen voor het verlenen van vergunningen voor het in de handel brengen ingediend bij de lidstaten van de Europese Unie (EU).

In het licht van de hierboven beschreven bevindingen en de noodzaak om de volksgezondheid in de EU te beschermen waren het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Spanje, Nederland en Denemarken van oordeel dat het in het belang is van de Unie 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, op deze locaties uitgevoerde onderzoeken en ook op nog in behandeling zijnde vergunningaanvragen.

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

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De bevindingen van de inspecties door de FDA en WHO roepen ernstige twijfels op over de geschiktheid van het kwaliteitsmanagementsysteem op de locaties Semler JP Nagar en Sakar Nagar. De gegevens van alle bio-equivalentieonderzoeken uitgevoerd bij Semler Research Private Limited in Bangalore (India) en ingediend bij de bevoegde autoriteiten om bio-equivalentie aan te tonen van

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

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

geneesmiddelen ten opzichte van hun oorspronkelijke middel worden als onbetrouwbaar beschouwd. Daarom is voor deze middelen geen bio-equivalentie vastgesteld.

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.

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 generieke 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 generieke 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.

Voor goedgekeurde producten of producten waarvoor een handelsvergunning is aangevraagd gebaseerd op bij Semler gegenereerde gegevens, is dan ook geen bio-equivalentie vastgesteld en kan de baten/risicoverhouding niet als positief worden beoordeeld, aangezien de mogelijkheid van problemen betreffende de veiligheid/verdraagbaarheid of werkzaamheid niet kan worden uitgesloten.

Bij hun eigen onderzoek naar en analyse van de bij de FDA-inspectie beoordeelde onderzoeken, en ook bij hun eigen onderzoek naar vergelijkbare afwijkingen of patronen in andere onderzoeken, vond Semler geen sluitend bewijs voor oneigenlijke manipulatie, vervanging of afzwakking van gegevens. Er wordt een aantal correctieve en preventieve maatregelen (CAPA's) voorgesteld of deze zijn al ingevoerd om de bevindingen van de FDA- en WHO-inspecties aan te pakken.

Eventuele CAPA's die na de FDA- en WHO-inspecties zijn ingevoerd, kunnen echter de tekortkomingen van het kwaliteitssysteem die tijdens beide inspecties zijn waargenomen niet met terugwerkende kracht corrigeren. Daarom moet bio-equivalentie van de middelen die onder deze procedure vallen, worden vastgesteld aan de hand van alternatieve gegevens.

Voor de producten waarvoor geen alternatieve gegevens beschikbaar zijn om bio-equivalentie ten opzichte van een EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen, waren de belangrijkste argumenten die door de houders/aanvragers van een handelsvergunning naar voren gebracht als volgt:

- heranalyse en audits van gegevens voor specifieke onderzoeken wezen niet op eventuele onrechtmatigheden. In het licht van het falende kwaliteitsmanagementsysteem op de locaties zijn de resultaten en controlemiddelen van de gegevensintegriteit van de afzonderlijke, door de vergunninghouders uitgevoerde onderzoeken onvoldoende om de bij Semler Research Center uitgevoerde bio-equivalentieonderzoeken aanvaardbaar te doen zijn voor een handelsvergunning;
- in sommige gevallen wezen de vergunninghouders erop dat alleen bepaalde onderdelen van het onderzoek bij Semler waren uitgevoerd en de overige onderdelen op een andere locatie. Dit doet niets af aan het feit dat bij Semler gegenereerde gegevens als onbetrouwbaar worden beoordeeld en dus niet kunnen worden gebruikt om bio-equivalentie aan te tonen;
- gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking voor de specifieke, in deze procedure opgenomen middelen wezen niet op problemen die konden worden toegeschreven aan het

ontbreken van bio-equivalentie, zoals verminderde werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid. Het is echter mogelijk dat met geneesmiddelenbewaking signalen inzake werkzaamheid of veiligheid en verdraagbaarheid niet kunnen worden opgespoord. Het CHMP is daarom van mening dat het ontbreken van een signaal afkomstig van geneesmiddelenbewaking niet voldoende geruststelling biedt om tot een positieve conclusie aangaande de baten/risicoverhouding te komen wanneer geen bio-equivalentie is aangetoond ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel;

- er werd op gewezen dat in enkele gevallen middelen die bepaalde werkzame stoffen bevatten, in aanmerking zouden kunnen komen voor 'biowaiver'. Er werd echter geen formeel verzoek ingediend en de gedetailleerde informatie die noodzakelijk is om te beoordelen of een 'biowaiver' passend is, werd niet beschikbaar gesteld door de houders/aanvragers van een handelsvergunning;
- het is mogelijk dat voor sommige middelen resultaten beschikbaar zijn afkomstig van bio-equivalentiegegevens met gebruikmaking van niet-EU-referentiegeneesmiddelen. Krachtens artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EC komen deze gegevens niet in aanmerking voor ondersteuning van een positieve baten/risicoverhouding voor de betreffende producten en kunnen niet worden gebruikt in plaats van de eis om bio-equivalentie aan te tonen tussen het onderzoeksmiddel en een geschikt EU-referentiemiddel.

Er werden alternatieve gegevens overgelegd om de bio-equivalentie aan te tonen van geneesmiddelen met abacavir/lamivudine ten opzichte van een geschikt EU-referentieproduct. Na beoordeling van de alternatieve gegevens doet het CHMP de aanbeveling tot handhaving van de handelsvergunningen voor geneesmiddelen met abacavir/lamivudine (bijlage IA) en concludeert dat inzake de vergunningaanvragen voor geneesmiddelen met abacavir/lamivudine aan de hand van de alternatieve gegevens bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is aangetoond.

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 positief worden beoordeeld. Het CHMP adviseert daarom de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle overige geneesmiddelen die onder deze verwijzingsprocedure (bijlage IB) vallen, aangezien bio-equivalentie ten opzichte van de EU-referentiegeneesmiddelen niet is aangetoond. Het CHMP adviseert daarom dat deze handelsvergunningen (bijlage IB) dienen te worden geschorst tenzij de betrokken 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 on vervulde 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.

Wat betreft alle andere vergunningaanvragen (bijlage IB) 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 CHMP 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 Semler, Bangalore (India);
- het CHMP zowel beschikbare gegevens en informatie heeft beoordeeld die de houders/aanvragers van een handelsvergunning indienden, alsmede de door Semler Research Centre Private Ltd ingediende informatie;
- het CHMP concludeerde dat de gegevens ter ondersteuning van de handelsvergunning/vergunningaanvraag onjuist zijn en dat de baten/risicoverhouding niet als positief wordt beschouwd voor:
 - goedgekeurde geneesmiddelen en vergunningaanvragen 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 (bijlage IB);
 - goedgekeurde geneesmiddelen en vergunningaanvragen waarvoor geen alternatieve bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend (bijlage IB);
- het CHMP concludeerde dat er zowel voor handelsvergunningen als voor vergunningaanvragen genoemd in bijlage IA, alternatieve gegevens voorhanden waren om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen,

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

- a. de 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 (bijlage IB) 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 positief is.

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

Sommige van deze geneesmiddelen kunnen door de individuele lidstaten van cruciaal belang geacht worden op basis van een beoordeling als potentieel on vervulde 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. de vergunningaanvragen waarvoor geen bio-equivalentiegegevens of onderbouwing werden ingediend of die het CHMP ontoereikend achtte om bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel vast te stellen (bijlage IB), niet voldoen 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 positief is;
- c. de handelsvergunningen voor geneesmiddelen waarvoor de bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld (bijlage IA), te handhaven aangezien de baten/risicoverhouding van deze handelsvergunningen positief is;
- d. bio-equivalentie ten opzichte van het EU-referentiegeneesmiddel is vastgesteld voor vergunningaanvragen vermeld in bijlage IA.