

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Pour conclure que son efficacité et sa sécurité sont similaires à celles du médicament de référence, il est nécessaire d'établir la bioéquivalence (BE) d'un médicament dont l'autorisation de mise sur le marché ou la demande d'autorisation de mise sur le marché relève de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd est un organisme de recherche sous contrat (ORC) qui se charge des parties analytiques et cliniques des études de bioéquivalence, dont certaines servent à étayer les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments dans l'UE.

Des résultats critiques ont été identifiés à la suite des inspections visant à vérifier le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC), menées en février 2016 par le BASG (Bureau fédéral autrichien pour la sécurité des soins de santé) et l'IGZ (Inspection des soins de santé) des Pays-Bas au site de Chennai (Inde) de Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd.

Une étude réalisée au site de Coimbatore de Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd a également fait l'objet d'une inspection. Les deux sites de Chennai et de Coimbatore sont soumis aux mêmes dispositions.

Au vu des résultats critiques décrits ci-dessus et de la nécessité de protéger la santé publique dans l'UE, plusieurs États membres ont considéré qu'il est dans l'intérêt de l'Union d'en référer au CHMP et de demander l'évaluation par celui-ci de l'impact des résultats mentionnés ci-dessus sur le rapport bénéfice-risque des médicaments qui ont été autorisés par les États membres sur la base des essais pertinents réalisés sur ces sites de juin 2012 à juin 2016 et également de ceux concernés par les autorisations de mise sur le marché (AMM) en cours, incluant ces études.

En particulier, il a été demandé au CHMP d'émettre un avis au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché pour ces produits, et sur l'acceptation des demandes d'autorisation de mise sur le marché.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Les résultats des inspections autrichiennes et néerlandaises soulèvent des préoccupations sérieuses sur la pertinence du système de gestion de la qualité en vigueur chez Micro Therapeutics Research LTd, en Inde. Les données provenant des études de bioéquivalence soumises aux autorités compétentes afin de démontrer la bioéquivalence des médicaments avec leur princeps sont considérées comme non fiables. Par conséquent, pour ces produits, la bioéquivalence n'est pas établie.

Sur la base des données soumises au cours de la procédure, pour les médicaments Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg comprimés pelliculés; Memantine Pharmascope 10 mg et 20 mg; Memantine DAWA 10 mg et 20 mg; Morysa 10 mg et 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg et 5 mg comprimés, le CHMP a conclu qu'une bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été démontrée et il a recommandé le maintien de ces autorisations de mise sur le marché. En ce qui concerne les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments Hydrokortison Alternova (Orifarm) et Hydrokortison BBS, le CHMP a conclu que le ou les États membres devront examiner si le caractère similaire entre le produit proposé et les médicaments décrits dans la littérature, conformément à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, est suffisamment établi, étant donné que les demandes relèvent de l'article 10 *bis* de la directive 2001/83/CE («usage bien établi»).

En l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, les exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies.

L'efficacité et la sécurité des médicaments concernés ne peuvent pas être établies, et donc le rapport bénéfice-risque de ces médicaments ne peut être considéré comme positif. Le CHMP a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments restants concernés par cette procédure de saisine, étant donné que la bioéquivalence avec les médicaments de référence dans l'UE n'a pas été démontrée.

Le comité recommande en outre que les autorisations de mise sur le marché concernées soient suspendues, à moins que le médicament ne soit considéré comme critique par les autorités nationales compétentes concernées.

Un médicament autorisé peut être considéré comme critique par les États membres de l'UE d'après l'évaluation du besoin médical non satisfait potentiel, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs acceptables dans les États membres de l'UE respectifs et, selon le cas, la nature de la maladie à traiter.

Pour les autorisations de mise sur le marché d'un médicament considéré comme critique, la suspension peut être différée dans les États membres de l'UE concernés pendant une période qui ne pourra pas dépasser vingt-quatre (24) mois à compter de la décision de la Commission. Si, au cours de cette période, le ou les États membres de l'UE considèrent qu'un médicament n'est plus critique, la suspension de l'autorisation de mise sur le marché s'appliquera.

Pour toutes les autres demandes d'autorisation de mise sur le marché concernées par cette procédure de saisine, le CHMP considère que les demandeurs n'ont pas soumis les informations permettant d'établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE et que les demandes d'autorisation de mise sur le marché ne remplissent donc actuellement pas les critères d'autorisation.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- le CHMP a appliqué la procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les autorisations de mise sur le marché et les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments pour lesquels les parties cliniques et/ou bioanalytiques des études de bioéquivalence ont été réalisées chez Micro Therapeutic Research Labs Limited pendant la période comprise entre juin 2012 et juin 2016;
- le comité a examiné toutes les données et les informations disponibles fournies par les TAMM/demandeurs, ainsi que les informations fournies par Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- le comité a conclu que les éléments étayant les autorisations de mise sur le marché et les demandes d'autorisation de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice-risque est considéré comme non favorable pour:
 - les médicaments autorisés pour lesquels des données alternatives ou des justifications ont été soumises mais ont été considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE;
 - les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles aucune donnée alternative ni aucune justification n'a été soumise.
- le comité a conclu que, tant pour les autorisations de mise sur le marché que pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché, il existait des données alternatives permettant d'établir la

bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE et que le rapport bénéfice-risque est considéré comme favorable.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP conclut que :

- a. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE doivent être suspendues, étant donné que les données étayant les autorisations de mise sur le marché sont incorrectes et que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

Certains de ces médicaments autorisés peuvent être considérés comme critiques par les États membres de l'UE à titre individuel sur la base de l'évaluation des besoins médicaux non satisfaits potentiels, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs appropriés dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, le cas échéant, la nature de la maladie à traiter. Lorsque, sur la base de ces critères, les autorités nationales compétentes concernées des États membres de l'UE considèrent qu'un médicament est critique, la suspension de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées peut être différée durant la période pendant laquelle le médicament est considéré comme critique. Cette période de report ne doit pas excéder vingt-quatre mois à compter de la décision de la Commission. Si, durant cette période, le ou les États membres de l'UE considèrent qu'un médicament n'est plus critique, la suspension de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché s'appliquera. Pour les médicaments considérés comme critiques par le ou les États membres de l'UE, les titulaires des autorisations de mise sur le marché devront soumettre une étude de bioéquivalence menée avec le médicament de référence dans l'UE dans les 12 mois suivant la décision de la Commission.

En vue d'obtenir la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché, le TAMM devra démontrer la bioéquivalence avec un médicament de référence valide dans l'UE en fournissant des données pertinentes, conformément aux exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE (p. ex. une étude de bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE).

- b. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE ne remplissent pas les critères pour l'autorisation, car les éléments étayant les autorisations de mise sur le marché sont incorrects et le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable conformément à l'article 26 de la directive 2001/83/CE.
- c. Les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments pour lesquels la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie doivent être maintenues, étant donné que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme favorable.
- d. La bioéquivalence avec le médicament de référence valide dans l'UE a été établie pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché énumérées à l'annexe Ia de l'avis du CHMP.