

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Bioekvivalens (BE) krävs för slutsatsen att effekt och säkerhet liknar dem för referensläkemedlet till ett läkemedel med ett godkännande för försäljning eller en ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd är en kontraktforskningsorganisation (CRO) som utför bioekvivalensstudiernas analytiska och kliniska delar, varav några har använts för att understödja ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel i EU.

Avgörande fynd identifierades efter inspektioner för att kontrollera överensstämmelse med god klinisk sed (GCP) av Österrikes Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) och Nederländernas Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) i februari 2016 vid Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, Chennai, Indien.

Dessutom inspekterades en studie som utförts vid anläggningen tillhörande Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd i Coimbatore. Anläggningarna i Chennai och i Coimbatore följer båda samma bestämmelser.

Med tanke på de avgörande inspektionsfynden och nödvändigheten att skydda folkhälsan i EU, ansåg flera medlemsstater att det är i EU:s intresse att hänskjuta ärendet till CHMP och bad kommittén att bedöma effekten av de ovannämnda fynden på nytta-riskförhållandet för de läkemedel som medlemsstaterna har godkänt på grundval av relevanta provningar utförda vid dessa anläggningar mellan juni 2012 och juni 2016, samt av ansökningar om godkännande för försäljning som inväntar godkännande och som innehåller sådana studier.

CHMP ombads i synnerhet att lämna ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG om huruvida godkännandena för försäljning av dessa läkemedel ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas och huruvida ansökningarna om godkännande för försäljning ska beviljas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Fynden från de österrikiska och nederländska inspektionerna väcker allvarliga farhågor om lämpligheten hos kvalitetssäkringssystemet vid anläggningarna tillhörande Micro Therapeutics Research LTD i Indien. Uppgifterna från bioekvivalensstudier som lämnats in till de behöriga myndigheterna för att påvisa läkemedlens bioekvivalens med deras originalläkemedel anses vara osäkra. Därför är bioekvivalens inte fastställd för dessa läkemedel.

Baserat på de inlämnade uppgifterna under förfarandet för läkemedlen Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg; Paracetamol DAWA 1 000 mg filmdragerade tabletter; Memantine Pharmascope 10 mg och 20 mg; Memantine DAWA 10 mg och 20 mg; Morysa 10 mg och 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg och 5 mg tabletter, fann CHMP att bioekvivalens har påvisats med EU:s referensläkemedel och rekommenderade att dessa godkännanden för försäljning kvarstår. Vad gäller ansökningarna om godkännande för försäljning för Hydrokortison Alternova (Orifarm) och Hydrokortison BBS fann CHMP att medlemsstaten eller medlemsstaterna måste överväga huruvida överbryggningen mellan det föreslagna läkemedlet och de läkemedel som beskrivs i litteraturen enligt bilaga I till direktiv 2001/83/EG är tillräckligt fastställd eftersom ansökningarna avser artikel 10a i direktiv 2001/83/EG ("väletablerad användning").

Eftersom bioekvivalens med EU:s referensläkemedel inte har kunnat påvisas kan kraven i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte anses vara uppfyllda. De berörda läkemedlens effekt och säkerhet kan inte fastställas, varför nytta-riskförhållandet inte kan anses vara positivt. CHMP rekommenderade därför att godkännandena för försäljning bör tillfälligt upphävas för alla återstående läkemedel som berörs av detta hänskjutningsförfarande, eftersom bioekvivalens med EU:s referensläkemedel inte har påvisats.

Vidare rekommenderar kommittén att de berörda godkännandena för försäljning tillfälligt bör upphävas om inte de relevanta nationella behöriga myndigheterna anser att läkemedlet är av kritisk betydelse.

EU:s medlemsstater kan anse att ett godkänt läkemedel är av kritisk betydelse baserat på utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet efter att ha beaktat tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive EU-medlemsstat(er) och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas.

När det gäller godkännanden för försäljning av ett läkemedel som anses vara av kritisk betydelse, kan det tillfälliga upphävandet senareläggas i de relevanta EU-medlemsstaterna under en tid som inte får överskrida tjugofyra (24) månader efter kommissionens beslut. Om EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna under denna tid anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse, ska det tillfälliga upphävandet av det berörda godkännandet för försäljning gälla.

Avseende alla andra ansökningar om godkännande för försäljning som var föremål för denna hänskjutning, anser CHMP att de sökande inte lämnat information som gör det möjligt att fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel och att ansökningarna om godkännande för försäljning för närvarande därför inte uppfyller kriterierna för godkännande.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är som följer:

- Kommittén behandlade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för godkännanden för försäljning samt ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel för vilka de kliniska och/eller bioanalytiska delarna av bioekvivalensstudierna utförts på Micro Therapeutic Research Labs Limited mellan juni 2012 och juni 2016.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data och all information som lämnats av innehavarna av godkännande för försäljning eller sökandena, liksom information från Micro Therapeutic Research Labs Limited.
- Kommittén kom fram till att uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning och ansökningarna om godkännande för försäljning är felaktiga och att nytta-riskförhållandet därför inte kan anses vara gynnsamt för
 - godkända läkemedel för vilka alternativa data eller en motivering har lämnats in men som CHMP fann var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel,
 - ansökningar om godkännande för försäljning för vilka inga alternativa data eller en motivering har lämnats in.
- Kommittén drog slutsatsen för både godkännanden för försäljning och ansökningar om godkännande för försäljning där det fanns alternativa data för att fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel att nytta-riskförhållandet betraktas som gynnsamt.

I enlighet med artiklarna 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför CHMP följande:

- a. Godkännanden för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalensdata eller motivering inte har lämnats in eller som CHMP fann var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel (bilaga IB) bör tillfälligt upphävas, eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning inte anses vara gynnsamma i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

Vissa av dessa godkända läkemedel kan anses vara av kritisk betydelse av de enskilda EU-medlemsstaterna med tanke på utvärderingen av det potentiella ej tillgodosedda vårdbehovet, tillgången till lämpliga alternativa läkemedel i respektive EU-medlemsstat(er) och, där så är lämpligt, typen av sjukdom som ska behandlas. Där EU-medlemsstaternas relevanta nationella behöriga myndigheter på grundval av dessa kriterier anser att ett läkemedel är av kritisk betydelse kan det tillfälliga upphävandet av godkännandet eller godkännandena för försäljning i fråga senareläggas med den period för vilken läkemedlet anses vara av kritisk betydelse. Denna period för senareläggande ska inte överskrida 24 månader från kommissionens beslut. Om EU-medlemsstaten eller EU-medlemsstaterna under denna period anser att ett läkemedel inte längre är av kritisk betydelse ska det tillfälliga upphävandet av godkännandet eller godkännandena för försäljning i fråga gälla. För dessa läkemedel som en eller flera EU-medlemsstater anser vara av kritisk betydelse ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna in en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel inom 12 månader efter kommissionens beslut.

För att det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning ska upphöra ska innehavaren av godkännande för försäljning påvisa bioekvivalensdata gentemot ett giltigt EU-referensläkemedel baserat på relevanta data, i enlighet med kraven i artikel 10 i direktiv 2001/83/EG (t.ex. en bioekvivalensstudie som utförts gentemot EU:s referensläkemedel).

- b. Ansökningar om godkännande för försäljning för vilka data eller motivering inte har lämnats in eller som CHMP ansåg var otillräckliga för att kunna fastställa bioekvivalens med EU:s referensläkemedel uppfyller inte godkännandevillkoren, eftersom uppgifterna till stöd för godkännandena för försäljning är felaktiga och nytta-riskförhållandet inte anses vara gynnsamt för dessa godkännanden för försäljning i enlighet med artikel 26 i direktiv 2001/83/EG.
- c. Godkännanden för försäljning av läkemedel för vilka bioekvivalens har fastställts med EU:s referensläkemedel bör upprätthållas, eftersom nytta-riskförhållandet för dessa godkännanden för försäljning anses vara gynnsamt.
- d. Bioekvivalens med ett giltigt EU-referensläkemedel har fastställts för ansökningar om godkännande för försäljning som nämns i bilaga IA i CHMP:s yttrande.