

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset sekä suositusten perusteet myyntilupien säilyttämiselle ja peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Ranskan lääkevirasto (ANSM) teki 19.–23. toukokuuta 2014 tarkastuksen (tarkastusnumero GCP-14001-FR) GVK Biosciences Private Limited -yhtiöön (Swarna Jayanthi -liikekeskus, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Intia). Tässä lausunnossa GVK Biosciences Private Limited / Clinogent -yhtiöstä käytetään jäljempänä nimitystä "GVK Bio".

Ranskan tarkastuskertomuksessa, joka on päivätty 2. heinäkuuta 2014 ja johon GVK Bio toimitti vastineensa 18. heinäkuuta 2014, ja 21. heinäkuuta 2014 päivätyssä lopullisessa tarkastuskertomuksessa on ilmoitettu, että ANSM havaitsi sydänsähkökäyriin (EKG:ihin) koskevien tietojen manipulointia kaikissa yhdeksässä tutkimuksessa. Nämä tietojen manipuloinnit antavat aihetta epäillä näiden yhdeksän kliinisen tutkimuksen kaikkien muidenkin kliinisten tallenteiden aitoutta. Siksi ANSM katsoi, etteivät ne olleet hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisia, joten niitä ei pidetä myöskään luotettavina myyntilupahakemusten tukemisen kannalta. Tietoja manipuloitiin ainakin heinäkuun 2008 ja heinäkuun 2013 välisenä aikana. EKG-käyriä koskevien tietojen manipuloinnin järjestelmällisyys, pitkä aika, jolloin tietoja manipuloitiin ja siihen osallistuneiden työntekijöiden lukumäärä osoittavat, että GVK Bion Hyderabadin klinikan laatujärjestelmässä on vakavia puutteita. Lisäksi ne osoittavat, että GVK Bion ei ole ollut hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevaa koulutusta ja etteivät sen työntekijät tunne ja ymmärrä hyvää kliinistä tutkimustapaa. Työntekijät eivät myöskään ymmärrä tietojen luotettavuuden tärkeyttä eivätkä toimintansa mahdollisia seurauksia. Tutkijat eivät ole myöskään valvoneet kliinisiin tutkimuksiin liittyviä toimia.

Koska havaitut puutteet ovat vakavia ja koska GVK Bion Hyderabadin klinikalla ei noudateta hyvää kliinistä tutkimustapaa, on aihetta epäillä vuosina 2008–2014 tarkastetussa laitoksessa tehtyjen tutkimusten ja kaikkien ennen vuotta 2008 tehtyjen biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten kliinisen osan luotettavuutta.

Euroopan komissio aloitti 4. elokuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan näiden löydösten mahdollinen vaikutus niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, jotka on hyväksytty sellaisten tutkimusten perusteella, joihin liittyviä kliinisiä toimia on toteutettu tarkastetussa paikassa. Tähän menettelyyn sisältyvät lääkevalmisteet on lueteltu liitteessä I.

Käsittely

Menettely alkoi 25. syyskuuta 2014. Syyskuussa 2014 pitämässään täysistunnossa lääkevalmistekomitea hyväksyi toimeksiannon saaneelle tutkimusorganisaatiolle tarkoitetun kysymysluettelon, jonka tarkoituksena oli selvittää, rajoittuvatko löydökset ajanjaksolla 2008–2014 tehtyihin tiettyyn kliinisiin tutkimuksiin ja/tai tiettyihin kliinisiin toimiin Hyderabadin laitoksessa.

Marraskuun 2014 kokouksessa, kun GVK Bioscience oli toimittanut vastauksia ja antanut lääkevalmistekomitealle muita tietoja asiasta 22. lokakuuta 2014, komitea päätti, ettei GVK Biosciences Pvt. Ltd. ollut toimittanut todisteita siitä, että ongelma rajoittuisi tietyille ajanjaksolle tai tiettyihin kliinisiin tutkimuksiin, henkilöihin tai kliinisiin toimiin. Sen vuoksi lääkekomitea päätti, että kaikkia GVK Biosciences Pvt. Ltd:n Hyderabadin toimipaikassa Intiassa siitä lähtien, kun laitos aloitti toimintansa vuonna 2004, tehtyjä biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia pidetään epäluotettavina, eikä niiden voida katsoa tukevan niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta, joihin ne liittyvät. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti sisällyttää tähän arviointiin myös vuosina 2004–2008 tehdyt tutkimukset. Komitea hyväksyi myyntiluvan haltijoille tarkoitetun kysymysluettelon, jolla niitä pyydettiin

toimittamaan sellaisia tietoja, joilla niiden lääkevalmisteiden biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteisiin nähden voitaisiin osoittaa, mikäli tarpeen.

Kun myyntiluvan haltijat olivat toimittaneet vastauksensa ja kun jokaisen myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset oli arvioitu, argumentit ja toimitetut tiedot jaettiin kolmeen luokkaan.

- Luokka 1: Ei uutta biowaiver-hakemusta tai uusia tietoja, joilla biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden voitaisiin osoittaa (GVK Biosciencesin Hyderabadin toimipaikassa tehtyjen biologisen samanarvoisuuden tutkimusten lisäksi).
- Luokka 2: Uusi biowaiver-hakemus toimitettu
- Luokka 3: Uusi biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden toimitettu

Edellä mainittuja seikkoja koskevat keskustelut käytiin lääkevalmistekomitean joulukuussa 2014 pitämässä täysistunnossa, jonka aikana komitea hyväksyi edellä esitetyn luokituksen.

Kaikkia tässä menettelyssä arvioituja lääkevalmisteita koskevat pohdinnat

Jos biologista samanarvoisuutta ei ole vahvistettu, rinnakkaisvalmisteen turvallisuutta ja tehoa ei voida ekstrapoloida EU:n alkuperäisvalmisteen perusteella, koska näiden kahden lääkevalmisteen vaikuttavan aineen biologisessa hyötyosuudessa voi olla eroja. Jos rinnakkaisvalmisteen biologinen hyötyosuus olisi suurempi kuin alkuperäisvalmisteen biologinen hyötyosuus, potilaat altistuisivat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua enemmän, jolloin haittavaikutusten esiintyvyys tai niiden vakavuus lisääntyisi. Jos rinnakkaisvalmisteen biologinen hyötyosuus olisi pienempi kuin alkuperäisvalmisteen biologinen hyötyosuus, potilaat altistuisivat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua vähemmän, jolloin lääkkeen teho olisi heikompi, lääke tehoaisi hitaammin tai hoitovaikutusta ei kenties olisi lainkaan.

Kun biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa, koska turvallisuuteen, siedettävyyteen tai tehoon liittyviä ongelmia ei voida sulkea pois.

Toimitettujen tutkimusten lisäksi jotkin myyntiluvan haltijat ovat todenneet, että GVJ Biosciences Pvt. Ltd:n Hyderabadin toimipaikassa Intiassa on tehty muutamia auditointeja ja tarkastuksia, joiden tulokset olivat myönteiset. Tällä perusteella nämä myyntiluvan haltijat katsoivat, että kyseisessä toimipaikassa tehtyjä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia voidaan pitää myyntilupahakemuksen tukemisen kannalta luotettavina. ANSM:n toukokuussa 2014 tekemässä tarkastuksessa havaittujen hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien löydösten luonteen, vakavuuden ja laajuuden perusteella nämä argumentit eivät kuitenkaan osoita, että mainittuja tutkimuksia voitaisiin pitää luotettavina. Mikään mainituista auditoinneista ja tarkastuksista, myöskään niistä, jotka toimipaikassa on tehty sen jälkeen, kun hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevat löydökset havaittiin ANSM:n tutkimuksessa, ei anna riittävää vahvistusta, koska niissä ei välttämättä ole havaittu vakavia hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomuksia. Siksi lääkevalmistekomitea ei voi sulkea pois sitä perusteltua epäilystä, että kriittiset hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomukset toimipaikassa ovat voineet vaikuttaa mainittuihin tutkimuksiin. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, ettei tutkimuksia voida pitää luotettavina biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden.

Tulosten hyväksyttävyyttä ja myyntiluvan haltijoiden tapaa valvoa tietojen eheyttä ei pidetty riittävinä, jotta biologinen samanarvoisuus olisi voitu osoittaa GVK Bion Hyderabadin toimipaikassa tehdyissä tutkimuksissa, joten tuloksia ei voida pitää myöskään myyntiluvan hyväksyttävinä perusteina.

+Monet myyntiluvan haltijat ovat myös väittäneet, etteivät niiden lääkevalmisteista kerätyt lääkevalvontatiedot ole viitanneet sellaisiin ongelmiin, jotka olisi voitu liittää biologisen samanarvoisuuden puuttumiseen, kuten tehon, turvallisuuden tai toleranssin heikentymiseen.

Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoo, ettei riitä, ettei lääkevalvontaan liittyviä signaaleja ole havaittu, koska ei ole myöskään vahvistettu, että tietyn tyyppisillä lääkevalvontatoimilla voitaisiin ylipäänsä havaita tällaisia signaaleja.

Muutamit myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet tuloksia, jotka perustuvat sellaisiin biologista samanarvoisuutta koskeviin tietoihin, joissa on käytetty muita kuin EU:n alkuperäisvalmisteita. Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan mukaan biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden on osoitettava, joten edellä mainittujen tutkimusten ei voida katsoa täyttävän 10 artiklassa esitettyjä kriteerejä.

Jotkin myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tutkimuksesta, joka liittyy selvittämättömiin kriittisiin hyvää kliinistä tutkimustapaa koskeviin löydöksiin. Lääkevalmistekomitea päätti, että hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien kriittisten löydösten vuoksi näitä tutkimuksia ei voida pitää luotettavina biologisen samanarvoisuuden osoittamisessa EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden.

Luokan 1 lääkevalmisteet

Tämä luokka sisältää valmisteita, joista myyntiluvan haltijat eivät ole toimittaneet biowaiver-hakemusta tai biologisen samanarvoisuuden tutkimusta, jossa samanarvoisuus olisi osoitettu EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden ja joka olisi tehty muualla kuin GVK Biosciences Pvt. Ltd:n Hyderabadin toimipaikassa Intiassa, tai joiden osalta myyntiluvan haltijat eivät ole reagoineet ollenkaan. Monet myyntiluvan haltijat ovat kuitenkin toimittaneet lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteesta sekalaisia lausuntoja, kuten edellisessä kohdassa on kuvattu. Nämä lausunnot arvioitiin huolellisesti.

Koska biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden ei siis ole osoitettu, lääkevalmistekomitea päätti, ettei luokan 1 lääkevalmisteiden tehoa ja turvallisuutta voida vahvistaa, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Luokan 2 lääkevalmisteet

Tämä luokka sisältää sellaisia lääkevalmisteita, joista myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet biowaiver-pyyntöä (ts. hakemuksia, jotka täyttävät biofarmaseuttiseen luokitusjärjestelmää (BCS:ää) koskevat kriteerit biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden liitteessä III kuvatun mukaisesti (CPMP/EWP/QWP/1401/98)) biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden.

Levetirasetaamia, levosetiritsiiniä ja metoklopramidia koskevien liitteen 1A mukaisten valmisteiden osalta lääkevalmistekomitea katsoo, että biowaiver-hakemus voidaan hyväksyä. Näin ollen biologinen samanarvoisuus on vahvistettu, ja näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa. Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kyseiset myyntiluvat säilytetään.

Muiden luokan 2 lääkevalmisteiden (ts. donepetsiiliä sisältävät liitteen 1B valmisteet) osalta tuotiin esiin seuraavat ongelmat, joiden vuoksi biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen ei voida osoittaa:

- Suussa hajoavan valmisteen imeytymistä suuontelon kautta ei voida sulkea pois.
- Koostumuksen erot – testattava valmiste sisältää sellaisia apuaineita, jotka saattavat vaikuttaa lääkevalmisteen farmakokineettiseen profiiliin (imeytyminen).

Koska biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden ei siis ole osoitettu, näiden lääkevalmisteiden tehoa ja turvallisuutta ei voida vahvistaa, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana. Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kyseiset myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti.

Luokan 3 lääkevalmisteet

Tämä luokka sisältää valmisteita, joista myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet tietoja, joita on saatu muista biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden koskevista tutkimuksista kuin GVK Biosciences Pvt. Ltd:n Hyderabadin toimipaikassa Intiassa tehdystä tutkimuksesta.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että toimitettujen tutkimusten tulokset osoittavat bendroflumetiatsidia, bosentaania, feksofenadiinia, lansopratsolia, nebivololia ja venlafaksiinia sisältävien luokan 3 valmisteiden biologisen samanarvoisuuden EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden. Näin ollen näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuista. Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että kyseiset myyntiluvat säilytetään.

Muiden luokan 3 lääkevalmisteiden (ts. esomepratsolia, fenoksimetyylipenisilliiniä, klindamysiiniä ja trimetatsidiiniä sisältävät liitteen 1B valmisteet) osalta tuotiin esiin seuraavat ongelmat, joiden vuoksi biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen ei voida osoittaa:

- Testivalmisteen tunnistetiedot ovat epäselvät tutkimuksessa, jossa mukana oli myös hyväksytty (markkinoilla oleva) valmiste.
- Biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen täydellinen tutkimusraportti puuttuu, vain tutkimustiivistelmä on toimitettu.
- Alkuperäisvalmistetta ei ole hyväksytty EU:ssa.
- Säädellysti vapauttavasta valmisteesta puuttuu vakaan tilan tutkimus.
- Säädellysti vapauttavasta valmisteesta puuttuu kerta-annostutkimus.
- Pilottitutkimuksesta on toimitettu vain tiivistelmä.
- Testivalmisteen säilyvyysaika umpeutui tutkimuksen aikana.
- Täydellinen bioanalyysiraportti puuttuu.
- Pienempää vahvuutta koskevaa biowaiver-hakemusta ei voida hyväksyä, koska biologista samanarvoisuutta koskevien ohjeiden mukaista vertailevaa liukenemistutkimusta ei ole toimitettu.

Arvioinnin lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että pravastatiinia sisältävät lääkevalmisteet olisi suljettava pois tästä menettelystä, koska ne eivät varsinaisesti kuulu siihen.

Hyöty-riskisuhde

ANSM:n tarkastuskertomuksen, saatavilla olevien tietojen ja kaikkien myyntiluvan haltijoiden vastauksissaan esittämien argumenttien perusteella lääkevalmistekomitea päätti tammikuussa 2015 pitämässään täysistunnossa, että koska biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden ei ole osoitettu, kyseisten lääkevalmisteiden tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä ei voida vahvistaa.

Kun biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä ei voida ekstrapoloida alkuperäisvalmisteesta rinnakkaisvalmisteeseen, koska näiden kahden lääkevalmisteen vaikuttavan aineen biologisessa hyötyosuudessa voi olla eroja. Jos rinnakkaisvalmisteen biologinen hyötyosuus olisi suurempi kuin alkuperäisvalmisteen biologinen hyötyosuus, potilaat altistuisivat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua enemmän, jolloin haittavaikutusten esiintyvyys tai niiden vakavuus lisääntyisi. Jos rinnakkaisvalmisteen biologinen hyötyosuus olisi pienempi kuin alkuperäisvalmisteen biologinen hyötyosuus, potilaat altistuisivat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua vähemmän, jolloin

lääkkeen teho olisi heikompi, lääke tehoaisi hitaammin tai hoitovaikutusta ei kenties olisi lainkaan. Näiden epäselvyyksien ja niistä johtuvien mahdollisten tehoon, turvallisuuteen ja siedettävyyteen liittyvien huolenaiheiden vuoksi näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Arvioituaan myyntiluvan haltijoiden vastaukset ja pohdittuaan kaikkia myyntiluvan haltijoiden esittämiä argumentteja huolellisesti lääkevalmistekomitea teki seuraavat päätelmät:

- Lääkevalmistekomitea katsoi, että biologinen samanarvoisuus on osoitettu niiden lääkevalmisteiden (liite IA) osalta, joista toimitettiin muita biologisen samanarvoisuuden tutkimuksia kuin GVK Biosciencesin Hyderabadin toimipaikassa tehty tutkimus (tehdyt tutkimukset) tai biowaiver-hakemus (ts. hakemus, jonka mukaan lääkevalmisteet täyttävät biofarmaseuttiseen luokitusjärjestelmän (BCS:n) kriteerit biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden liitteessä III kuvatun mukaisesti (CPMP/EWP/QWP/1401/98)) ja joiden hyöty-riskisuhteen lääkevalmistekomitea arvioi olevan suotuisa (ts. bendorfiumetiatsidia, bosentaania, feksofenadiinia, lansopratsolia, levetirasetamia, levosetiritsiiniä, metoklopramidia, nebivololia ja venlafaksiinia sisältävät lääkevalmisteet).

Liitteen IA mukaisten valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, ja lääkevalmistekomitea suosittelee näiden myyntilupien säilyttämistä.

- Niiden lääkevalmisteiden osalta, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai joista toimitettujen tietojen lääkevalmistekomitea ei katsonut riittävän tukemaan lääkevalmisteiden suotuisaa hyöty-riskisuhdetta, lääkevalmistekomitea katsoo, että biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyyn alkuperäisvalmisteeseen nähden ei ole osoitettu. Näin ollen komitea katsoi, että myyntilupaa tukevat tiedot ovat epäasianmukaisia ja että näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa tarkoitetulla tavalla.

Siksi komitea suosittelee, että nämä myyntiluvat (liite IB) peruutetaan väliaikaisesti, elleivät kansalliset toimivaltaiset viranomaiset pidä tiettyä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä. Sellaisen lääkevalmisteen myyntiluvan peruutus voidaan lykätä tietyssä jäsenvaltiossa (tietyissä jäsenvaltioissa) ajaksi, joka saa olla enintään 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos jäsenvaltio lakkaa pitämästä (jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä) lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan.

Jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

Jäsenvaltio voi (jäsenvaltiot voivat) pitää liitteessä IB lueteltua lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä jäsenvaltiossa (kyseisissä jäsenvaltioissa) ja tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne.

Peruutettavaksi suositeltujen myyntilupien osalta lääkevalmistekomitea päätti, että peruutus voidaan kumota, kunhan biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden on osoitettu biologisen samanarvoisuuden tutkimuksella, jossa rinnakkaisvalmistetta on verrattu EU:n alkuperäisvalmisteeseen.

Uudelleenarviointimenettely

Lääkevalmistekomitean kokouksessaan tammikuussa 2015 antaman lausunnon jälkeen seuraavat myyntiluvan haltijat jättivät uudelleenarviointipyyntönsä:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma ja Labesfal Genéricos (alendronaatti)
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG ja Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (irbesartaani-hydroklooritiatsidi ja irbesartaani)
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd ja betapharm Arzneimittel GmbH (dipyridamoli ja levetirasetaami)
4. Neo Balkanika (nebivololi)
5. Genericon Pharma Austria (nebivololi).

Uudelleenarviointipyyntönsä tueksi myyntiluvan haltijat toimittivat sitä puoltavia perusteita, että niiden valmisteiden, joiden myyntilupa oli peruutettu, hyöty-riskisuhde on kuitenkin suotuisa.

Lääkevalmistekomitea otti nämä perusteet huomioon ja arvioi ne.

Lääkevalmistekomitean päätelmät myyntiluvan haltijoiden esittämässä perusteissa olleista seikoista ovat jäljempänä.

- **Alendronaatin uudelleenarviointipyyntö**

Alendronaattihoidon tärkeys potilaille: Myyntiluvan haltijat korostivat, että alendronaattihoidon on tärkeää potilaille ja että sen jatkuva saatavuus on olennaista kansanterveyden suojelun kannalta.

Alendronaatin on tunnustettu olevan tärkeä vaihdevuosien jälkeisen osteoporoosin hoidossa. Niiden lääkkeiden sijasta, joiden myyntiluvat on peruutettu, on kuitenkin mahdollista määrätä toista rinnakkaisvalmistetta tai toisenmerkkistä alkuperäisvalmistetta. Lisäksi viitataan lääkevalmistekomitean lausuntoon, jossa mainitaan, että yksittäiset jäsenvaltiot voivat pitää lääkevalmisteita kriittisen tärkeinä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä jäsenvaltiossa (kyseisissä jäsenvaltioissa) ja tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne. Jos jäsenvaltioiden asianmukaiset toimivaltaiset viranomaiset katsovat näiden kriteerien perusteella, että jokin lääkevalmiste on kriittisen tärkeä, kyseisen myyntiluvan (kyseisten myyntilupien) peruutusta voidaan lykätä niin pitkäksi aikaa kuin lääkevalmistetta pidetään kriittisen tärkeänä (ajanjakso ei kuitenkaan voi olla pidempi kuin 24 kuukautta komission päätöksestä).

Lääkevalmistekomitea katsoo, ettei tämä argumentti poista tarvetta osoittaa biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden, jotta kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta voitaisiin pitää suotuisana.

Kaikkia tutkimuksen vaiheita ei ollut toteutettu GVK Biossa: Alkuperäistä myyntilupahakemusta varten myyntiluvan haltija oli toteuttanut biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen, jossa sen testivalmistetta, 70 mg:n alendronaattinatriumtabletteja verrattiin eurooppalaiseen alkuperäisvalmisteeseen (Fosamax, 70 mg:n tabletit) terveillä aikuisilla miespotilailla paaston aikana. Tutkimuksen kliininen vaihe toteutettiin GVK Biossa, mutta bioanalyyttisen, farmakokineettisen ja tilastollisen vaiheen toteutti toinen toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio.

Kliinisen vaiheen tutkimuspaikassa havaittiin vakavia puutteita, ja niiden vakavuuden vuoksi lääkevalmistekomitea katsoo, että kyseisessä tutkimuspaikassa saatuja tietoja ei voida pitää luotettavina. Lääkevalmistekomitea katsoo, että vaikka plasmanäytteet on analysoinut toinen toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio, se ei vaikuta siihen, että hankitut tiedot ovat epäluotettavia.

Lääkevalmistekomitea katsoo, ettei myyntiluvan haltijoiden esittämä argumentti poista tarvetta osoittaa biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden, jotta kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta voitaisiin pitää suotuisana, ja siksi argumentti on hylättävä.

Uusien tieteellisten tietojen toimittaminen: Myyntiluvan haltijat ilmoittivat lääkevalmistekomitealle, että ne ovat ryhtyneet toimiin uuden biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen aloittamiseksi. Komitea pani tämän tiedon merkille, mutta koska tietoja tästä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta ei toimitettu 31 artiklan mukaisen menettelyn aikana, niitä ei otettu huomioon tässä arvioinnissa.

Näin ollen myyntiluvan haltijan on edelleen osoitettava biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden, jotta lääkevalmisteen hyöty-riskisuhdetta voidaan pitää suotuisana.

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus: Myyntiluvan haltija vetoaa siihen, että markkinoille tulon jälkeinen kokemus alendronihappoa sisältävistä valmisteista on pitkä, liki seitsemän vuotta.

Lääkevalmistekomitea totesi, että toimivaltaisille viranomaisille ilmoitetut lääkevalvontatiedot eivät ole viitanneet sellaisiin ongelmiin, jotka olisi voitu liittää biologisen samanarvoisuuden puuttumiseen, kuten tehon, turvallisuuden tai siedettävyyden heikentymiseen. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoo, ettei lääkevalvontatoimilla todennäköisesti ole pystytty havaitsemaan tehoon, turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä signaaleja, ja lääkevalvontaan liittyvän signaalin puuttuminen ei ole riittävä tae siitä, että hyöty-riskisuhde olisi suotuisa, kun biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden ei ole osoitettu.

Todettakoon myös, että rinnakkaisvalmisteen biologinen samanarvoisuus on osoitettava direktiivin 2001/83/EY 10 artiklassa esitettyjen kriteerien ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti.

Edellä mainituista syistä biologisen samanarvoisuuden osoittamisen puuttumista ei voida korvata markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuvilla tiedoilla.

- **Irbesartaanin ja irbesartaani-hydroklooritiatsidin uudelleenarviointipyyntö**

Irbesartaanin biologinen samanarvoisuus osoitettuna muuhun kuin EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden: Irbesartaanin (75, 150 ja 300 mg:n tabletit) EU-myyntilupahakemusaineistoa varten on tehty seuraava biologisen samanarvoisuuden tutkimus: kalvopäällysteisten irbesartaanitablettien (vahvuus 300 mg) ja EU:n alkuperäisvalmiste Aprovelin (300 mg:n kalvopäällysteiset tabletit) välisen biologisen samanarvoisuuden tutkimus. Myös Australian myyntilupahakemusaineistoa varten on tehty biologisen samanarvoisuuden tutkimus, jossa käytettiin kalvopäällysteisiä irbesartaanitabletteja (vahvuus 300 mg) ja Australian alkuperäisvalmistetta Avaproa (300 mg:n kalvopäällysteiset tabletit), joka saatiin Australian markkinoilta.

Myyntiluvan haltija väittää, että australialaistutkimuksesta saatuja tietoja voidaan silti soveltaa EU:hun. Lisäksi myyntiluvan haltija väittää, että direktiivin 2001/83/EY 10 artikla "on tulkinnanvarainen" ja ettei siinä nimenomaisesti mainita, että tutkimuksessa on käytettävä EU:n alkuperäisvalmistettä.

Myyntiluvan haltijan mukaan se mainitaan vain biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevissa ohjeissa. Myyntiluvan haltija toteaa myös, että biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen toistaminen vain vahvistaisi sen, minkä myyntiluvan haltija jo tietää, eli että irbesartaanitestivalmiste on biologisesti samanarvoinen EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa. Kun näin on, vapaaehtoiset altistuisivat tarpeettomasti lääkevalmisteelle, vaikka se ei ole selvästi tarpeellista, mikä taas ei ole eettiseltä kannalta hyväksyttävää.

Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaan rinnakkaisvalmisteiden hyväksyminen edellyttää biologisen samanarvoisuuden osoittamista alkuperäisvalmisteeseen nähden. Tämä alkuperäisvalmiste

on hyväksyttävä EU:ssa mainitun direktiivin 6 artiklassa määritettyjen EU-menettelyjen ja 8 artiklassa määritettyjen EU-vaatimusten mukaisesti.

Rajoittamatta edellä esitetyn vaatimuksen soveltamista lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden argumentit ja totesi tieteelliseltä kannalta, etteivät toimitetut tiedot osoita, että sekä Australian että EU:n alkuperäisvalmisteet ovat identtisiä (esimerkiksi valmistuspaikkoja ja määrällisiä koostumuksia ei tiedetä).

Toimitettu tutkimus ei osoita biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyyn alkuperäisvalmisteeseen nähden. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, etteivät myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot ole asianmukaisia lääkevalmisteen suotuisan hyöty-riskisuhteen tukemiseksi.

Irbesartaani-hydroklooritiatsidin biologinen samanarvoisuus osoitettuna muuhun kuin EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden: Irbesartaani-hydroklooritiatsidin (150 mg:n / 12,5 mg:n, 300 mg:n / 12,5 mg:n ja 300 mg:n / 25 mg:n tabletit) EU-myyntilupahakemusaineistoa varten on tehty seuraava biologisen samanarvoisuuden tutkimus: kalvopäällysteisten irbesartaani-hydroklooritiatsiditablettien (vahvuus 300/25 mg) ja EU:n alkuperäisvalmiste Coaprovelin (300/25 mg:n kalvopäällysteiset tabletit) välisen biologisen samanarvoisuuden tutkimus. Myös Australian rinnakkaisvalmisteen myyntilupahakemusaineistoa varten on tehty biologisen samanarvoisuuden tutkimus, jossa käytettiin Alembicin kalvopäällysteisiä irbesartaani-hydroklooritiatsiditabletteja (300 mg / 25 mg) ja Australian alkuperäisvalmistetta Avapro HCT:tä (300 mg:n kalvopäällysteiset tabletit), jotka saatiin Australian markkinoilta.

Edellä irbesartaanin yhteydessä käyttämäänsä argumentointiin tukeutuen myyntiluvan haltija väittää, että australialaistutkimuksesta saatuja tietoja voidaan silti soveltaa EU:ssa. Arvioituaan myyntiluvan haltijan argumentit lääkevalmistekomitea vahvistaa lausuntonsa ja katsoo, etteivät myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot ole asianmukaisia lääkevalmisteen suotuisan hyöty-riskisuhteen tukemiseksi.

- **Levetirasetamin ja dipyridamolin uudelleenarviointipyyntö:**

Uudet tieteelliset tiedot: Myyntiluvan haltijat ovat toimittaneet levetirasetamia koskevan biowaiver-hakemuksen ja uuden biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen dipyridamolista. Myyntiluvan haltijat eivät toimittaneet näitä tieteellisiä tietoja ennen alkuperäisen lausunnon antamista.

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 1 kohdan 4 alakohdassa ja direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan 4 kohdan 3 alakohdassa todetaan, että *"oikaisumenettely voi koskea ainoastaan alkuperäisen lausunnon kohtia, jotka hakija on ennalta ilmoittanut, ja menettely voi perustua ainoastaan tieteellisiin tietoihin sellaisina kuin ne olivat saatavilla silloin, kun komitea antoi alkuperäisen lausuntonsa"*. Siksi näitä tieteellisiä tietoja ei voida ottaa huomioon uudelleenarviointimenettelyssä.

GVK Bion Hyderabadin toimipaikan myönteinen tarkastus- ja auditointihistoria Myyntiluvan haltijat toteavat, että koska MHRAn (Yhdistyneen kuningaskunnan lääkeviraston) kyseisen tutkimuksen toteutuspaikassa tekemässä hyvän kliinisen tutkimustavan tarkastuksessa ei voitu havaita kriittisiä tai isoja hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomuksia, lääkevalmistekomitean päätelmiä siitä, etteivät GVK Bion toimitiloissa tehdyt tutkimukset ole luotettavia biologisen samanarvoisuuden osoittamisen kannalta, ei voida pitää perusteltuina. Lisäksi myyntiluvan haltijat toteavat ottavansa huomioon myös GVK Bion asiakkaiden tekemiä hyvän kliinisen tutkimustavan tarkastuksia koskevan lausunnon (ts. etteivät nämä tarkastukset täytä vaatimuksia, koska niissä ei havaittu vakavia hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomuksia GVK Bion toimitiloissa). Myyntiluvan haltijoiden mukaan tämänkaltainen yleistys on perusteltavissa vain, jos on myös näyttöä siitä, ettei yksittäisiä tarkastuksia toteutettu asiaankuuluvien vaatimusten mukaisesti, ja tällaista näyttöä ei siis ole toimitettu.

Lääkevalmistekomitea myöntää, että GVK Bion asiakkaat ja toimivaltaiset viranomaiset tekivät GVK Bion Hyderabadin toimitiloissa pitkälle aikavälille sijoittuneita useita tarkastuksia, joissa ei havaittu kriittisiä löydöksiä. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoo, että ANSM:n vuonna 2014 tekemän tarkastuksen havainnot olivat vakavia, koska ne vaikuttavat tutkimusten luotettavuuteen.

Tulosten ja myyntiluvan haltijoiden valvontatoimien, joilla tietojen eheys pyrittiin varmistamaan, ei katsottu olevan riittäviä, jotta ANSM:n GVK Bion Hyderabadin toimipaikkaan tekemän tarkastuksen tulokset olisi voitu jättää huomiotta.

Lisäksi sääntelyviranomaisten tekemissä tarkastuksissa sovelletaan näytteenottomenettelyä, jossa tietyn toiminnan tiettyjä osia tarkastellaan yksityiskohtaisesti, jotta voidaan selvittää, onko toteuttamistapa kaikkien oleellisten ohjeiden ja asetusten mukainen. Tämä tarkoittaa, että tietyn tarkastuksen suotuisaa tulosta ei voida pitää takeena siitä, että kaikki menettelyt toimivat asianmukaisesti ja että ne olisivat hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisia. Sen perusteella ei voida myöskään jättää aiemman tarkastuksen tuloksia huomiotta.

Lääkevalmistekomitea myös totesi, ettei GVK Bio toimittanut todisteita sen osoittamiseksi, että ongelma rajoittuisi vain tietyille ajanjaksoille tai tiettyihin kliinisiin tutkimuksiin, tiettyihin henkilöihin taikka kliinisiin toimenpiteisiin. Sen vuoksi lääkekomitea päätti, että kaikkia tehtyjä biologista samanarvoisuutta koskevia tutkimuksia, jotka on toteutettu GVK Bion Hyderabadin toimipaikassa Intiassa siitä lähtien, kun laitos aloitti toimintansa vuonna 2004, pidetään epäluotettavina, eikä niiden voida katsoa tukevan niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta, joihin ne liittyvät.

Näin ollen lääkevalmistekomitea vahvistaa kantansa, jonka mukaan on edelleen riittävästi syytä epäillä, että toimipaikan kriittiset hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomukset ovat vaikuttaneet muiden toimipaikassa tehtyjen biologisen samanarvoisuuden tutkimusten luotettavuuteen ja että sen vuoksi tutkimuksia pidetään edelleen epäluotettavina. Lääkevalmistekomitea katsoo, ettei näitä tutkimuksia voida käyttää osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden, joten niillä ei voida myöskään tukea rinnakkaisvalmisteen myyntiluvan myöntämistä.

- **Nebivololin (Neo-Balkanika) uudelleenarviointipyyntö:**

Myyntiluvan haltijan mukaan se ei ollut saanut virallista ilmoitusta valmisteen sisällyttämisestä 31 artiklan mukaiseen menettelyyn. Sen vuoksi uudelleenarviointivaiheessa toimitetut tiedot otettiin huomioon yhtiön kuulemisperiaatteen noudattamisen takaamiseksi.

Neo-Balkanika toimitti biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen (PK-05-035), joka oli toimitettu jo lausuntomenettelyn aikana 5 mg:n nebololitablettien myyntilupahakemusten tueksi. Tutkimuksessa käytettiin sama määrä samaa vaikuttavaa ainetta ja samoja valmistajia. Lääkevalmistekomitea oli jo arvioinut tämän tutkimuksen ja todennut, että sitä voidaan pitää hyväksyttävänä osoituksena biologisesta samanarvoisuudesta ja että kyseisiin myyntilupiin liittyvien lääkkeiden hyöty-riskisuhdetta voidaan pitää suotuisana.

Näin ollen biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksyttynä alkuperäisvalmisteeseen nähden voidaan vahvistaa, jolloin voidaan myös todeta, että Neo-Balkanikan nebololin hyöty-riskisuhde on suotuisa.

- **Nebivolol Genericonin (Pharma Austria) uudelleenarviointipyyntö**

Myyntiluvan haltija on toimittanut nebololia koskevan biologisen samanarvoisuuden tutkimuksen uudelleenarvioinnin aikana. Myyntiluvan haltija ei käyttänyt oikeuttaan toimittaa näitä tieteellisiä tietoja arvioitavaksi ennen alkuperäisen lausunnon antamista.

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 1 kohdan 4 alakohdassa ja direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan 4 kohdan 3 alakohdassa todetaan, että "*oikaisumenettely voi koskea ainoastaan alkuperäisen lausunnon kohtia, jotka hakija on ennalta ilmoittanut, ja menettely voi perustua ainoastaan tieteellisiin*

tietoihin sellaisina kuin ne olivat saatavilla silloin, kun komitea antoi alkuperäisen lausuntonsa". Siksi näitä tieteellisiä tietoja ei voida ottaa huomioon uudelleenarviointimenettelyssä.

- **Päätelmät uudelleenarvioinnista**

Kaikkien saatavilla olevien tietojen, alkuperäisen arviointimenettelyn aikana toimitettujen tietojen ja myyntiluvan haltijoiden uudelleenarviointia varten toimittamien yksityiskohtaisten perusteiden perusteella lääkevalmistekomitea

- katsoi, että nebivololin (Neo-Balkanika) hyöty-riskisuhde on suotuisa, ja siksi se on lisätty luetteloon lääkevalmisteista, joiden myyntiluvan säilyttämistä suositellaan
- vahvisti aiemman suosituksensa peruuttaa myyntiluvat väliaikaisesti niiltä lääkevalmisteilta, joiden biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden ei ollut osoitettu.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski GVK Bio -menettelyyn liittyviä lääkevalmisteita.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat ja myyntiluvan haltijoiden toimittamat sekä GVK Bion toimittamat tiedot.
- Komitea tarkasteli myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti esittämät perusteet uudelleenarvioinnille.
- Komitea katsoi direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, etteivät myyntiluvan tueksi toimitetut tiedot ole asianmukaisia ja ettei hyöty-riskisuhde ole suotuisa niiden lääkevalmisteiden osalta, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät ne riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden (liite IB).
- Komitea katsoi, että liitteen IA mukaisten lääkevalmisteiden, jotka sisältävät bendroflumetiatsidia, bosentaania, feksofenadiinia, lansopratsolia, levetirasetaamia, levosetiritsiiniä, metoklopramidia, nebivololia ja venlafaksiinia, hyöty-riskisuhde on suotuisa hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti lääkevalmistekomitea suosittelee seuraavaa:

- a. Myyntiluvat peruutetaan niiltä lääkevalmisteilta, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät ne riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden (liite IB), koska myyntilupien tueksi toimitetut tiedot eivät ole asianmukaisia ja koska näihin myyntilupiin liittyvien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa tarkoitetulla tavalla.

Myyntiluvan peruuttamisen kumoamista, mikäli se on tarpeen, koskevat perustelut on esitetty liitteessä III.

Näin ollen komitea suosittelee yksimielisesti, että liitteessä IB tarkoitettujen lääkevalmisteiden myyntiluvat peruutetaan.

Yksittäiset jäsenvaltiot voivat pitää joitakin liitteessä IB lueteltuja lääkevalmisteita kriittisen tärkeinä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien

vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä jäsenvaltiossa (kyseisissä jäsenvaltioissa) ja tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne.

Jos jäsenvaltioiden asianmukaiset toimivaltaiset viranomaiset katsovat näiden kriteerien perusteella, että jokin lääkevalmiste on kriittisen tärkeä, kyseisen myyntiluvan (kyseisten myyntilupien) peruutus voidaan lykätä siksi ajaksi, jona lääkevalmistetta pidetään kriittisen tärkeänä. Tämä ajanjakso ei kuitenkaan voi olla pidempi kuin 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos jäsenvaltio lakkaa pitämästä (jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä) lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan.

Näiden jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

- b. Niiden lääkevalmisteiden, joiden biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden on osoitettu (liite IA), myyntiluvat säilytetään, koska näiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on suotuisa.