

Liite II

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Biologinen samanarvoisuus (bioekvivalenssi, BE) on edellytys sen johtopäätöksen tekemiseen, että lääkevalmisteen, jolla on myyntilupa tai jolle haetaan myyntilupaa direktiivin 2001/83/EY 10(1) artiklan mukaisesti, teho ja turvallisuus ovat samanlaisia alkuperäisvalmisteen tehon ja turvallisuuden kanssa.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd on CRO-yritys (contract research organisation), joka tekee samanarvoisuustutkimusten analyttisiä ja kliinisiä osia. Joitakin näistä on käytetty lääkkeiden myyntilupahakemusten tukena EU:ssa.

Itävallan toimivaltaisen viranomaisen Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesenin (BASG) ja Hollannin toimivaltaisen viranomaisen Inspectie voor de Gezondheidszorgin (IGZ) tekemissä tarkastuksissa, joissa arvioitiin hyvän kliinisen tutkimustavan (Good clinical practice, GCP) noudattamista, tehtiin huolestuttavia havaintoja Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd -yhtiöstä (Chennai, Intia) helmikuussa 2016.

Lisäksi tarkastettiin Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd -yhtiön Coimbatoren toimipaikassa tehty tutkimus. Sekä Chennain että Coimbatoren toimipaikat noudattavat samoja sopimusehtoja.

Näissä tarkastuksissa tehtyjen huolestuttavien havaintojen valossa ja EU:n kansanterveyden suojaamiseksi useat jäsenvaltiot katsoivat, että on unionin edun mukaista saattaa asia lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi ja pyytää sitä arvioimaan edellä mainittujen havaintojen vaikutusta niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, jotka ovat saaneet myyntiluvan jäsenvaltioilta näissä toimipaikoissa kesäkuun 2012 ja kesäkuun 2016 välisenä aikana tehtyjen asianmukaisten tutkimusten perusteella, ja myös vireillä oleviin myyntilupahakemuksiin, jotka sisältävät kyseisiä tutkimuksia.

Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin erityisesti antamaan direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukainen lausunto siitä, pitäisikö näiden lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan ja tulisiko myyntilupahakemuksia hyväksyä.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Itävallan ja Alankomaiden tarkastuksissa tehdyt havainnot asettavat Micro Therapeutics Research Ltd -yhtiön (Intia) laadunhallintajärjestelmän soveltuvuuden erittäin kyseenalaiseksi. Toimivaltaisille viranomaisille toimitettuja tietoja biologisen samanarvoisuuden tutkimuksista, joilla on osoitettu lääkevalmisteiden biologinen samanarvoisuus alkuperäisvalmisteen kanssa, pidetään epäluotettavina. Siksi näiden valmisteiden biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu.

Menettelyn aikana toimitettujen tietojen perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että seuraavien lääkevalmisteiden biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa on osoitettu ja suositteli niiden myyntilupien säilyttämistä: Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg kalvopäällysteinen tabletti; Memantine Pharmascope 10 mg ja 20 mg; Memantine DAWA 10 mg ja 20 mg; Morysa 10 mg ja 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova 2,5 mg ja 5 mg tabletti. Hydrokortison Alternova (Orifarm)- ja Hydrokortison BBS -valmisteiden myyntilupahakemusten osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että jäsenvaltion (-valtioiden) on tarkasteltava, onko ehdotetun valmisteen ja lääkevalmisteiden välinen kirjallisuudessa direktiivin 2001/83/EY liitteen I mukaan kuvattu yhteys riittävän hyvin osoitettu, sillä hakemukset liittyvät direktiivin 2001/83/EY 10a artiklaan ("vakiintunut käyttö").

Koska biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa ei ole osoitettu, direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan vaatimuksia ei ole täytetty eikä lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa voida määrittää, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää myönteisenä. Siksi lääkevalmistekomitea suositteli

kaikkien muiden tämän menettelyn piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntiluvan peruuttamista, sillä niiden biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa ei ole osoitettu.

Komitea lisäksi suosittelee, että kyseiset myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti, elleivät kansalliset toimivaltaiset viranomaiset pidä tiettyä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä.

EU:n jäsenvaltiot voivat pitää hyväksytyä lääkevalmistetta kriittisenä, jos muita hoitovaihtoehtoja mahdollisesti ei ole, ottaen myös huomioon sopivien vaihtoehtojen lääkevalmisteiden saatavuus kyseisissä EU:n jäsenvaltioissa ja tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne.

Sellaisen lääkevalmisteen myyntilupien peruutus voidaan lykätä tietyissä EU:n jäsenvaltioissa ajaksi, joka saa olla enintään kaksikymmentäneljä (24) kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan.

Mitä tulee kaikkiin muihin myyntilupahakemuksiin, joita tämä lausunto koskee, lääkevalmistekomitea katsoo, että hakijat eivät toimittaneet tietoja, joilla olisi voitu osoittaa biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa, joten myyntilupahakemukset eivät tällä hetkellä täytä myyntiluvan myöntämisen ehtoja.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski sellaisten lääkevalmisteiden myyntilupia ja myyntilupahakemuksia, joiden biologisen samanarvoisuuden tutkimusten kliiniset ja/tai bioanalyttiset osiot teki Micro Therapeutic Research Labs Limited kesäkuun 2012 ja kesäkuun 2016 välisenä aikana.
- Komitea arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, myyntiluvan haltijoiden ja hakijoiden toimittamat tiedot sekä Micro Therapeutic Research Labs Limitedin toimittamat tiedot.
- Komitea katsoi, että myyntilupia tai myyntilupahakemuksia tukevat tiedot ovat virheellisiä ja että seuraavien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa:
 - hyväksytyt lääkevalmisteet, joista toimitettiin vaihtoehtoisia tietoja tai perusteluja, joiden lääkevalmistekomitea ei kuitenkaan katsonut riittävän osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa
 - myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu vaihtoehtoisia tietoja tai perusteluja.
- Komitea katsoi, että niiden myyntilupien tai myyntilupahakemusten, joiden osalta biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa voitiin osoittaa vaihtoehtojen tietojen perusteella, hyöty-riskisuhde on suotuisa.

Lääkevalmistekomitea toteaa direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan mukaisesti seuraavaa:

- a. Myyntiluvat peruutetaan niiltä lääkevalmisteilta, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot ja perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa, koska myyntilupien tueksi toimitetut tiedot ovat virheellisiä ja koska näihin myyntilupiin liittyvien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa tarkoitetulla tavalla.

Yksittäiset EU:n jäsenvaltiot voivat pitää joitakin lääkevalmisteita kriittisen tärkeinä, jos muita hoitovaihtoehtoja mahdollisesti ei ole, ottaen huomioon sopivien vaihtoehtojen

lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa sekä tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne. Jos EU:n jäsenvaltioiden asianmukaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset katsovat näiden kriteerien perusteella, että jokin lääkevalmiste on kriittisen tärkeä, kyseisen myyntiluvan tai myyntilupien peruutus voidaan lykätä siksi ajaksi, jona lääkevalmistetta pidetään kriittisen tärkeänä. Tämä ajanjakso ei kuitenkaan voi olla pidempi kuin 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan. Näiden EU:n jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:n alkuperäisvalmisteeseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

Myyntilupien peruutuksen kumoamiseksi myyntiluvan haltijan on osoitettava biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyyn alkuperäisvalmisteen kanssa asianmukaisilla tiedoilla direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan vaatimusten mukaisesti (esim. tekemällä tutkimus, joka koskee biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa).

- b. Myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot ja perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa, eivät täytä myyntiluvan myöntämisen ehtoja, koska myyntilupien tueksi toimitetut tiedot eivät ole asianmukaisia ja koska näihin myyntilupiin liittyvien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa direktiivin 2001/83/EY 26 artiklassa tarkoitettulla tavalla.
- c. Niiden lääkevalmisteiden, joiden biologinen samanarvoisuus EU:n alkuperäisvalmisteen kanssa on osoitettu, myyntiluvat säilytetään, koska näiden myyntilupien hyöty-riskisuhde on suotuisa.
- d. Biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyyn alkuperäisvalmisteen kanssa on osoitettu niiden myyntilupahakemusten osalta, jotka on lueteltu lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä Ia.