

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Lääkkeistä ja lääkinnällisistä laitteista vastaava Espanjan virasto (AEMPS) teki hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevan etätarkastuksen Synapse Labs Pvt. Ltd:n (jäljempänä 'Synapse') biologista samanarvoisuutta tutkivassa laitoksessa. Synapse on toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio, joka sijaitsee osoitteissa Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Intia) ja Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, Intia.

Tarkastuksen aikana ilmoitetut havainnot asettavat toimeksiannon saaneessa tutkimusorganisaatiossa tehtyjen biologisen samanarvoisuuden tutkimusten (kliinisen ja bioanalyttisen osion) tietojen oikeellisuuden ja luotettavuuden erittäin kyseenalaisiksi. Tarkastuksessa tutkittiin vuosina 2009–2019 tehtyjä tutkimuksia sekä Synapsen laadunhallintajärjestelmää vuosina 2009–2022. Tarkastuksessa tehtiin viisi (5) kriittistä havaintoa ja yksi (1) merkittävä havainto:

- Toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio ei pystynyt osoittamaan, että tietokoneistetut järjestelmät/bioanalysointi ja tiedonhallinta ovat riittäviä bioanalyttisten ja kliinisten tietojen eheyden varmistamiseksi. Vuoteen 2023 asti, toimeksiannon saaneella tutkimusorganisaatiolla ei ollut käytössä luotettavia laadunhallintatoimenpiteitä, -menettelyjä eikä tuotetun tiedon eheys ollut hallinnassa (4 CF).
- Vuosina 2013–2018 tehdyissä yli 20 tutkimuksessa havaittiin merkittäviä farmakokineettisiä poikkeavuuksia (ts. useita tutkimuspareja, joilla plasman pitoisuus, aika ja profiilit ovat päällekkäisiä). Muiden hyväksyttävien perustelujen puuttuessa tätä seikkaa pidettäisiin johdonmukaisena profiilien päällekkäisyyden kanssa (1 kriittinen havainto).
- Kliinisen ja bioanalyttisen tutkimuksen lähdeasiakirjoja ei vahvistettu selkeästi ja yksiselitteisesti (1 merkittävä havainto).
- Toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio myönsi useimmat tehdyt havainnot. Merkittävää erimielisyyttä tai tosiseikkoihin perustuvaa virhettä ei raportoitu. Toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio ei sulkenut pois mahdollista tahallista tietojen vääristelyä, minkä katsotaan voivan vaarantaa toimeksiannon saaneen tutkimusorganisaation laadunhallintajärjestelmän ja tarkastuksen tuloksena tehdyt tutkimukset.

Koska useiden vuosien aikana todetut havainnot, joissa myös laadunhallintajärjestelmä on vaarantunut, ovat luonteeltaan monialaisia ja järjestelmällisiä, niiden katsotaan vaikuttavan suoraan hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamiseen ja tietojen luotettavuuteen, mikä herättää vakavia epäilyjä Synapsen tuottamien analyttisten ja kliinisten tietojen hyväksyttävyydestä.

Espanja käynnisti 27. kesäkuuta 2023 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta sellaisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, joille jäsenvaltiot ovat myöntäneet luvan Synapsen tiloissa tehtyjen tutkimusten perusteella, sekä vireillä oleviin menettelyihin. Niin ikään Espanja pyysi lääkevalmistekomiteaa antamaan suosituksen siitä, olisiko kyseiset myyntiluvat pidettävä voimassa, olisiko niitä muutettava tai olisiko ne peruutettava tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Lääkkeistä ja lääkinnällisistä laitteista vastaavan Espanjan viraston marraskuussa 2020 ja 2022 tekemän tarkastuksen perusteella tehtyjen havaintojen vakavuus ja laajuus Synapsessa tuotettujen tietojen osalta osoittivat, että laadunhallintajärjestelmä oli puutteellinen ja asetti toimeksiannon saaneessa tutkimusorganisaatiossa tehtyjen biologisen samanarvoisuuden tutkimusten (kliinisen ja bioanalyttisen osion) tietojen oikeellisuuden ja luotettavuuden erittäin kyseenalaisiksi.

Jotta voidaan osoittaa kyseisten lääkkeiden suotuisa hyöty-riskisuhde, tämän menettelyn kohteena olevien lääkkeiden myyntiluvan haltijoita ja hakijoita pyydettiin esittämään huomautuksia esitettyjen vakavien huolenaiheiden vaikutuksesta laadunhallintajärjestelmän soveltuvuuteen ja Synapsessa tuotettujen tietojen yleiseen luotettavuuteen niiden myyntiluvissa tai hakemuksissa, ja toimittamaan näyttöä biologisesta samanarvoisuudesta (esim. biologista samanarvoisuutta koskevat tutkimukset) EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden vaihtoehtoisten tietojen avulla.

Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisia geneerisiä lääkevalmisteita koskevissa hakemuksissa on osoitettava biologinen samanarvoisuus. Biologisen samanarvoisuuden vahvistamisen tarkoituksena on osoittaa biologisten lääkkeiden laadun vastaavuus geneerisen lääkevalmisteen ja viitevalmisteen välillä viitevalmisteella tehtyjen prekliinisten tutkimusten ja kliinisten tutkimusten tulosten rinnastamista (bridging) varten. Ainoastaan viitevalmisteet, joille on myönnetty lupa mainitun direktiivin 6 artiklan nojalla ja saman direktiivin 8 artiklan säännösten mukaisesti, hyväksytään.

Jos biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, geneerisen lääkevalmisteen osalta turvallisuutta ja tehoa ei voida ekstrapoloida EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen perusteella, koska näiden kahden lääkevalmisteen vaikuttavan aineen biologinen hyötyosuus ei ehkä ole hyväksyttävissä ennalta määritetyissä rajoissa. Kyseiset rajat on asetettu, jotta voidaan varmistaa *in vivo* -suorituskyvyn vertailukelpoisuus eli turvallisuuden ja tehon vastaavuus. Jos geneerisen lääkevalmisteen biologinen hyötyosuus on ennalta määritettyä ylärajaa eli viitevalmisteen biologista hyötyosuutta korkeampi, potilaat altistuvat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua enemmän, jolloin haittavaikutusten esiintyvyys tai vakavuus voi kasvaa. Jos geneerisen lääkevalmisteen biologinen hyötyosuus on ennalta määritettyä alarajaa eli viitevalmisteen biologista hyötyosuutta alhaisempi, potilaat altistuvat vaikuttavalle aineelle tarkoitettua vähemmän, jolloin lääkkeen teho voi olla heikompi, vaikutus voi olla hitaampaa tai hoitovaikutusta ei kenties ole.

Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisissa hybridilääkkeitä koskevissa hakemuksissa ja direktiivin 2001/83/EY 10 a artiklan mukaisissa lääkkeen vakiintunutta käyttöä koskevissa hakemuksissa biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tarve määritellään tapauskohtaisesti. Samoja periaatteita sovelletaan kuitenkin silloin, kun katsotaan olevan ensiarvoisen tärkeää osoittaa vastaavuus EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen tai toimitetussa tieteellisessä kirjallisuudessa kuvatun lääkevalmisteen kanssa, jotta voidaan tehdä rinnastus (bridging) viitevalmisteella tehtyjen prekliinisten tutkimusten ja kliinisten tutkimusten tuloksiin tai toimitettuun tieteelliseen kirjallisuuteen. Koska ei ole luotettavia tietoja, jotka osoittaisivat biologisen samanarvoisuuden EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa tai vakiintuneessa käytössä olevien lääkevalmisteiden osalta tieteellisessä kirjallisuudessa kuvatun lääkevalmisteen kanssa, niiden lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta, joille on myönnetty myyntilupa tai joille sitä on haettu vain Synapsen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi tuotettujen tietojen perusteella, ei voida pitää suotuisana, koska turvallisuuteen/siedettävyyteen tai tehoon liittyviä ongelmia ei voida sulkea pois.

Lääkevalmistekomitea ei voi sulkea pois perusteltua epäilystä siitä, että hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomukset kriittisellä tavalla tutkimuslaitoksessa ovat vaikuttaneet kyseisten tutkimusten validiteetin ja reliabiliteettiin. Komitea katsoo, ettei biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa voida osoittaa luotettavasti näiden tutkimusten pohjalta. Vaikka tiedetään, että Synapsessa aiemmin tehtyjen auditointien tai tarkastusten tulokset ovat voineet olla suotuisia, havaintojen puuttuminen ei takaa tietojen luotettavuutta, sillä hyvän kliinisen tutkimustavan rikkomuksia ei välttämättä ole havaittu, vaikka niitä olisi ollut. Synapsen tuottamiin tietoihin liittyvien havaintojen katsotaan heijastavan laajempia ongelmia, jotka liittyvät laadunhallintajärjestelmän soveltuvuuteen ja kaikkien Synapsen tuottamien tietojen yleiseen luotettavuuteen, eikä epäluotettavien tietojen arviointia tai tarkastusta voida käyttää huolenaiheiden ratkaisemiseen. Siksi kyseisten argumenttien ei voida katsoa osoittavan, että kyseisiin tutkimuksiin voidaan luottaa.

Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoo, ettei riitä, ettei lääkevalvontaan liittyviä signaaleja ole havaittu, koska ei ole myöskään vahvistettu, että tietäntyyppisillä lääkevalvontatoimilla voitaisiin ylipäänsä havaita tällaisia signaaleja. Vielä tärkeämpää on se, että lääkevalvontatoimet eivät voi korvata biologisen samanarvoisuuden osoittamista.

Tuloksia on toimitettu biologisen samanarvoisuuden tutkimuksista, joissa on käytetty muita kuin EU:ssa hyväksytyjä viitevalmisteita. Muut kuin EU:ssa hyväksytyt lääkevalmisteet eivät täytä direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 2 kohdan a alakohdassa annettua "vertailulääkkeen" määritelmää. Näin ollen sellaisesta biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta saatuja tuloksia, jossa on käytetty muita kuin EU:ssa hyväksytyjä viitevalmisteita, ei voida hyväksyä biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen.

Yhteenvedon voidaan siis todeta, että direktiivin 2001/83/EY 10 tai 10 a artiklan vaatimukset eivät täyty, koska luotettava näyttö biologisesta samanarvoisuudesta EU:ssa hyväksytyyn viitevalmisteeseen nähden tai vakiintuneessa käytössä olevien lääkevalmisteiden osalta ei ole, sillä ei ole osoitettu, millä tavoin tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattua, vähintään kymmenen vuoden ajan käytössä ollutta lääkevalmistetta tukevat tiedot ovat merkityksellisiä vakiintuneessa käytössä olevan valmisteen kannalta. Lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta ei voida vahvistaa, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi toimitettiin vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai biologisten lääkkeiden luokitusjärjestelmään (BCS) perustuvia poikkeuksia koskevia asianmukaisia perusteluja seuraavien:

- lääkevalmisteiden osalta:
 - Nortriptyliini: kalvopäällysteiset nortriptyliinitabletit, Alissa Healthcare Research Limited ja Pharmafile Limited;
 - Sitagliptiini: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici;
 - Sitagliptiini/metformiini (vain 50/1000 mg): Sipactimet, Sitagliptin/Metformin Pharos, Sitagliptin/Metformin hydrokloridi Genericon, Sitagliptin/Metformin +pharma, sitagliptiini/metformiinihydrokloridi Genericon, Sitagliptine/metformiinihydrokloridi Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid +pharma, Sitaglamet, Sitagliptin/Metformin BGR, Sitagliptin/Metformin Sandoz GmbH, Sitagliptin/Metformin Hydrochloride Sandoz, Sitagliptin/Metformin Hexal, Sitagliptine/metformiini GNR, Sitagliptin/Metformin 1 A PHARMA, Sitagliptine/metformiinihydrokloridi DOC Generici, Condias Combi; ja
- Gitasin ja Condiasin (sitagliptiini) myyntilupahakemusten osalta.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että näiden valmisteiden biologinen samanarvoisuus on osoitettu, ja suosittelee edellä mainittujen myyntilupien säilyttämistä. Se toteaa, että myyntilupahakemuksen osalta biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyyn viitevalmisteeseen nähden on osoitettu vaihtoehtoisten tietojen avulla.

Vaihtoehtoisin biologisen samanarvoisuuden tutkimuksiin, jotka on tehty toisessa toimeksiannon saaneessa tutkimusorganisaatiossa eikä Synapsessa, viitattiin keskeisenä näyttönä osoittamaan seuraavien lääkevalmisteiden biologinen samanarvoisuus: Metformiini – Win Medica, Sunitinibi – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd ja Pharmevid s.r.o., fesoterodiini – Genus Pharmaceuticals Limited ja ursodeoksikoolihappo – Teva B.V, Teva UK Limited. Lääkevalmistekomitea katsoi, että Synapsen tekemiin tutkimuksiin liittyvät huolenaiheet eivät

vaikuttaneet metformiiniin – Win Medica, subitiniin – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd ja Pharmevid s.r.o., fesoterodiiniin – Genus Pharmaceuticals Limited ja ursodeoksikoolihapon – Teva B.V, Teva UK Limited – hyöty-riskisuhteeseen.

Kaikki muut myyntiluvan haltijat/hakijat eivät toimittaneet näyttöä, joka olisi osoittanut niiden lääkevalmisteiden biologisen samanarvoisuuden. Koska biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu tai koska ei ole osoitettu, miten lääkettä tukevat tiedot, jotka on esitetty tieteellisessä kirjallisuudessa ja joilla osoitetaan, että kyseisen lääkevalmisteen vaikuttavaa ainetta on käytetty vähintään kymmenen vuoden ajan, ovat merkityksellisiä vakiintuneen lääkevalmisteen kannalta, direktiivin 2001/83/EY 10 tai 10 a artiklan vaatimuksia ei voida noudattaa eikä asianomaisten lääkevalmisteiden tehoa ja turvallisuutta voida vahvistaa, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että kaikki asiaan liittyvät myyntilupahakemukset, joita ei ole lueteltu tämän jakson edellä olevassa kohdassa, eivät tällä hetkellä täytä myyntiluvan myöntämisen ehtoja, ja suositteli kaikkien niiden lääkevalmisteiden myyntilupien väliaikaista peruuttamista, joita ei ole lueteltu tämän jakson edellä olevassa kohdassa (kyseiset asianomaiset myyntilupahakemukset ja myyntiluvat on lueteltu liitteessä IB).

Sellaisen lääkkeen myyntiluvan (myyntilupien) osalta, jota asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset pitävät tärkeänä, peruutus voidaan lykätä asianomaisessa EU:n jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa ajanjaksoksi, joka saa olla enintään 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio (jäsenvaltiot) lakkaa pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajanjakson kuluessa, sen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan. EU:n jäsenvaltioissa kriittisen tärkeinä pidettyjen lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava tutkimus biologisesta samanarvoisuudesta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä. EU:n jäsenvaltio (jäsenvaltiot) voi pitää liitteessä IB mainittua luvan saanutta lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tilanteessa, jossa mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ottaen huomioon sopivien vaihtoehtojen lääkevalmisteiden saatavuuden kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa (jäsenvaltioissa) ja tarvittaessa hoidettavan sairauden luonteen.

Uudelleenarviointimenettely

Sen jälkeen, kun lääkevalmistekomitea oli antanut lausuntonsa joulukuussa 2023, hakijat / myyntilupien haltijat Sandoz B.V. -konserni, Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., Pharos – Pharmaceutical Oriented Services Ltd. -konserni, Aurobindo Pharma Limited -konserni ja Remedica Ltd., joista osa edustaa jäljempänä ja arviointikertomuksessa kuvattuja hakijoita/lääkäreitä, pyysi lääkevalmistekomitean lausunnon uudelleentarkastelua direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan 4 kohdan mukaisesta Synapse Labs Pvt. Ltd:n käsiteltäväksi saattamisesta 31 artiklan mukaisesti niiden lääkevalmisteiden osalta, jotka sisältävät abakaviiria/lamivudiinia, atatsanaviiria, darunaviiria, deferasiroksia, efavirentia/emtrisitabiinia/tenofoviiria, erlotinibia, lapatinibia, olanzapiinia, sitagliptiinia/metformiinia, sorafenibia ja sunitinibia. Hakijat ja myyntiluvan haltijat toimittivat lääkevalmistekomitean suosituksen uudelleenarviointia koskevat yksityiskohtaiset perusteet 15. tammikuuta, 12. ja 13. helmikuuta 2024.

Lääkevalmistekomitean pohdinta uudelleenarvioinnin perusteista

Lääkevalmistekomitea tarkasteli hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden tämän uudelleenarviointimenettelyn yhteydessä toimittamia yksityiskohtaisia perusteluja ja näiden perusteiden taustalla olevia tieteellisiä tietoja.

Tutkimustietojen analysointiin perustuvien kahden väitteen osalta lääkevalmistekomitea toisti, että kun otetaan huomioon lääkkeistä ja lääkinnällisistä laitteista vastaavan Espanjan viraston marraskuussa 2020 ja 2022 tekemän tarkastuksen perusteella havaittujen havaintojen luonne, vakavuus ja laajuus Synapsessa saatujen tietojen osalta, laadunhallintajärjestelmää pidettiin vaarantuneena ja

toimeksiannon saaneessa tutkimusorganisaatiossa tehtyjen biologisen samanarvoisuuden tutkimusten (kliinisen ja bioanalyttisen osion) tietojen oikeellisuus ja luotettavuus asetettiin erittäin kyseenalaisiksi. Koska laadunhallintajärjestelmä ei ole onnistunut ehkäisemään ja toteamaan havaintojen esiintymistä, puutteita tutkimusten muilla osa-alueilla ei voida sulkea pois. Näin ollen lääkevalmistekomitea ei voi sulkea pois sitä perusteltua epäilystä, että hyvän kliinisen tutkimustavan kriittiset rikkomukset tutkimuslaitoksessa eivät ole vaikuttaneet kyseisten tutkimusten oikeellisuuteen ja luotettavuuteen. Esitetyt argumentit eivät myöskään osoita, että mainittuja tutkimuksia voitaisiin pitää luotettavina. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, ettei tutkimuksia voida pitää luotettavina biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden.

Mitä tulee vaihtoehtoiseen biologista samanarvoisuutta koskevaan tutkimukseen, joka tehtiin eri laitoksessa olantsapiinin osalta, ja tietoihin, jotka tukevat sitagliptiinin/metformiinin poikkeusta koskevassa hakemuksessa, lääkevalmistekomitea totesi, ettei näitä tieteellisiä tietoja ollut saatavilla alustavaa arviointia varten ennen ensimmäisen lausunnon antamista, joten asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 1 kohdan viidennen alakohdan mukaisesti niitä ei voitu ottaa huomioon uudelleenarvioinnissa. Lisäksi olantsapiinin osalta ei ollut yksimielisyyttä myyntiluvan haltijan kanssa siitä, että Synapsessa tehty tutkimus ei ollut keskeisessä asemassa nykyisten suussa hajoavien olantsapiinitablettien ja vaikuttavan aineen polymorfisen muodon II biologisen samanarvoisuuden osoittamisessa, koska ei ole osoitettu, että polymorfisen muodon muutos ei vaikuttanut valmisteen *in vivo* -saatavuuteen.

Koska biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden ei ole osoitettu, kyseisten lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta ei voida vahvistaa, joten hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Lääkevalmistekomitea on samaa mieltä siitä, kuten sunitinibin – Bluefish Pharmaceuticals AB, Geneparm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd ja Pharmevid s.r.o. osalta, että Synapsen tekemiin tutkimuksiin liittyvät huolenaiheet eivät vaikuttaneet Nibufarin (sunitinibi, Farmex d.o.o) hyöty-riskisuhteeseen. Synapsessa tehtiin tutkimus, joka ei edellyttänyt paastoa. Toisessa toimeksiannon saaneessa tutkimusorganisaatiossa kuitenkin tehtiin paastoa edellyttävä tutkimus, ja Euroopan lääkeviraston tuotekohtaisten biologista samanarvoisuutta koskevien ohjeiden mukaan paastoa edellyttävä tutkimus on riittävä tukemaan biologisen samanarvoisuuden osoittamista. Tätä ei otettu huomioon alustavassa lausunnossa teknisen ongelman vuoksi. Lopullinen lausunto päivitetään vastaavasti.

Kaikkien käytettävissä olevien tietojen perusteella, mukaan lukien alkuperäisen arviointimenettelyn aikana toimitetut tiedot ja tunnistettujen myyntiluvan haltijoiden ja hakijoiden uudelleenarviointia varten esittämät yksityiskohtaiset perusteet, lääkevalmistekomitea

1. katsoo, että Nibufarin hyöty-riskisuhde on suotuisa, ja suosittelee myyntiluvan säilyttämistä.
2. vahvistaa aiemmat päätelmänsä, joiden mukaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden ei ollut osoitettu muiden uudelleenkäsittelyn kohteena olevien lääkevalmisteiden/myyntilupahakemusten osalta, joiden hyöty-riskisuhdetta ei pidetä suotuisana. Näin ollen lääkevalmistekomitea vahvistaa päätelmänsä, jonka mukaan seuraavat myyntilupahakemukset eivät täytä myyntiluvan myöntämisperusteita, ja seuraavien lääkkeiden myyntiluvat on keskeytettävä:
 - abakaviiri/lamivudiini (myyntiluvan haltijat: Remedica Ltd, Accord Healthcare S.L.U, Accord Healthcare B.V., Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o., Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Dr. Reddy's S.r.l., Stadapharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.)

- atatsanaviiri (myyntiluvan haltijat: Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz, Sandoz S.R.L., Sandoz B.V., Arrow Génériques, Biogaran, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Rowex Ltd., Sandoz SpA, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Generis Farmacêutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited)
- darunaviiri (myyntiluvan haltijat: STADA Arzneimittel AG, Stada Arzneimittel GmbH, Sandoz GmbH, Sandoz – SA-NV, Sandoz d.o.o., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz A/S, Sandoz B.V., Sandoz, Sandoz SpA, Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz Farmacêutica, S.A., Sandoz S.R.L., Sandoz Limited, Remedica Ltd, Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Rowex Ltd., Clonmel Healthcare Ltd, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.)
- deferasiroksi (myyntiluvan haltijat): STADA Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri (myyntiluvan haltijat: Sandoz GmbH, EG (Eurogenerics) NV, Stada d.o.o., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Biogaran, Aliud Pharma GmbH, Hexal AG, betapharm Arzneimittel GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc., Clonmel Healthcare Ltd, Sandoz Farmaceutica, S.A., Reddy Pharma Iberia S.A., Sandoz B.V., Centrafarm B.V., Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited)
- erlotinibi (myyntiluvan haltijat: Eg (Eurogenerics) NV, Sandoz – SA-NV, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Mylan Pharmaceuticals Limited, Remedica Ltd, Mylan AB, Stada Arzneimittel AG, Sandoz A/S, Biogaran, EG – Laboratoires Eurogenerics, Viatris Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatris Limited, Mylan SpA, Sandoz SpA, Mylan, Lda., Sandoz, Centrafarm B.V., Glenmark Arzneimittel GmbH, Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited, Sandoz B.V., Sandoz Limited, Generics (UK) Limited. Hakija: Sandoz Hungária Kft)
- lapatinibi (myyntiluvan haltijat: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, Pharos – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- olantsapiini (myyntiluvan haltijat: Arrow Génériques, Aurobindo N.V., Aurobindo Pharma S.r.L., Aurobindo Pharma Limited, Aurobindo Pharma B.V., Aurobindo Pharma Limited, Aurovitas Pharma Polska Sp. Z o.o., Aurovitas Spain S.A.U., Generis Farmacêutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Hakija: PharmConsul s.r.o.)
- sitagliptiini/metformiini 50/850 mg (myyntiluvan haltijat +Pharma Arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo Ijekovi i kozmetika, d.d., Heaton k.s., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Hexal A/S, Biogaran, Evolupharm, Sandoz, 1 A Pharma GmbH, Hexal AG DOC Generici S.r.l., Pharos – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz S.R.L., Maddox Pharma Swiss B.V., Sandoz B.V.)
- sorafenibi (myyntiluvan haltijat: EG (Eurogenerics) NV, G.L. Pharma GmbH, Hexal AG, LABORATORIO STADA, S.L., Laboratorios Cinfa, S.A., Remedica Ltd, Sandoz – SA-NV, Sandoz B.V., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz d.o.o., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz GmbH, Sandoz S.R.L., Stada Arzneimittel AG, Sandoz s.r.o., Stada d.o.o., Stadapharm GmbH, Stada M&D Srl. Hakija: Sandoz A/S).

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 toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio Synapse Kharadissa Punessa Intiassa sen jälkeen, kun tuotantolaitos oli perustettu nimellä Synapse Labs Pvt. Ltd.
- Lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot, hakijoiden ja myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat tiedot sekä Synapsen toimittamat tiedot. Synapse ei toimittanut uusia tietoja, jotka muuttaisivat tätä menettelyä koskevassa ilmoituksessa esitettyjä päätelmiä.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös hakijoiden tai myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamia uudelleenarvioinnin perusteita.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että liitteessä IA lueteltuja myyntilupia ja myyntilupahakemuksia koskevat vaihtoehtoiset tiedot osoittavat biologisen samanarvoisuuden EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden.
- Komitea katsoi, että myyntilupaa tai myyntilupahakemusta tukevat tiedot ovat virheellisiä ja että seuraavien valmisteiden hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa:
 - myyntiluvan saaneet lääkevalmisteet, joista ei ole toimitettu vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot tai perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden, tai vakiintuneessa käytössä olevien valmisteiden osalta tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattuun lääkevalmisteeseen nähden (liite I B)
 - myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot tai perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden (liite IB).

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

- a. Niiden lääkevalmisteiden, joiden biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden on osoitettu (liite IA), myyntiluvat säilytetään, koska näiden myyntilupien hyöty-riskisuhde on suotuisa.
- b. Myyntiluvat peruutetaan niiltä lääkevalmisteilta, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot tai perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen tai tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattuun lääkevalmisteeseen 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.

Myyntilupien peruuttamisen kumoaminen edellyttää, että myyntiluvan haltijat toimittavat näyttöä siitä, että biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden on osoitettu asianmukaisilla tiedoilla direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan vaatimusten mukaisesti (esim. tekemällä tutkimus, joka koskee biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden), tai soveltuvin osin vakiintuneessa käytössä olevien valmisteiden osalta biologinen samanarvoisuus on osoitettu tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattuun lääkevalmisteeseen nähden.

Yksittäiset EU:n jäsenvaltiot voivat pitää joitakin liitteessä IB lueteltuja myyntiluvan saaneita lääkevalmisteita kriittisen tärkeinä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ottaen huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuuden kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa tai kyseisissä jäsenvaltioissa sekä tarvittaessa hoidettavan sairauden luonteen. Jos EU:n jäsenvaltioiden asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset pitävät näiden kriteerien perusteella jotakin lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä, sen myyntiluvan (myyntilupien) peruuttamista voidaan lykätä ajanjaksoksi, jona lääkevalmistetta pidetään kriittisen tärkeänä. Tämä ajanjakso ei kuitenkaan voi olla pidempi kuin 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio (jäsenvaltiot) lakkaa pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajanjakson kuluessa, sen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan. Kyseisten EU:n jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:ssa hyväksyttiin viitevalmisteeseen nähden tai tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattuun lääkevalmisteeseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä.

- c. Myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot tai perustelut eivät lääkevalmistekomitean mukaan riitä osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttiin viitevalmisteeseen nähden (liite IB), 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 tarkoitetulla tavalla.
- d. Biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksyttiin viitevalmisteeseen nähden on osoitettu niiden myyntilupahakemusten osalta, jotka on lueteltu liitteessä IA.