

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto totesi äskettäin, että mitään kliinisiä ja bioanalyttisiä tutkimuksia, jotka Ahmedabadissa Gujaratissa Intiassa sijaitseva toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio Synchron Research Services suoritti, ei voida hyväksyä tietojen luotettavuutta koskevien huolenaiheiden vuoksi. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto katsoi niin ikään että tutkimukset on toistettava, koska tutkimustietojen tarkastukset ja analyysit osoittivat, että yritys oli vastuussa väärin tietojen luomisesta ja että näin ollen mitään kyseisessä toimeksiannon saaneessa tutkimusorganisaatiossa suoritettuja tutkimuksia ei voida hyväksyä¹. Konkreettisemmin Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston suositus perustuu seuraaviin tekijöihin:

- Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevan tarkastuksen (18.–22. marraskuuta 2019) tulos:
 - Toimipaikka ei pystynyt osoittamaan, että biologista hyötyosuutta tai biologista samanarvoisuutta koskevassa in vivo -tutkimuksessa käytetty analyysimenetelmä on tarkka ja riittävän herkkä mittaamaan vaikuttavan lääkeaineen todellisen pitoisuuden elimistössä.
 - Toimipaikassa tehtiin useita tutkimuksia, joissa havaittiin merkitseviä farmakokineettisten tietojen poikkeamia.
- Synchronissa tehtyjen tutkimustietojen analyysi (ennen hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevaa tarkastusta ja sen jälkeen):
 - Useita tutkimuksen henkilöpareja, joilla on päällekkäiset aika-pitoisuus-profiilit
 - erilliset tutkimushenkilöiden ryhmät, joissa C_{max}-, AUC_{0-t}- tai AUC_{0-∞} -parametrien T/R-suhde muiden parametrien ohella on useimmilla alaryhmiin kuuluvilla tutkimushenkilöillä yli tai alle 1 tai
 - tutkimustiedot, jotka koskevat molempia edellä esitettyjä huolenaiheita.
- Riittävien vastausten puuttuminen toimeksiannon saaneelta tutkimusorganisaatiolta tutkimustietojen ja havaintojen selittämiseksi.

EU:n kahdessa muussa tarkastuksessa vuosina 2005 ja 2009 havaittiin vastaavia huolenaiheita, joita tuolloin käsiteltiin erillisinä vaatimustenvastaisuuksina, ja kyseisistä tutkimuksista saadut tiedot hylättiin

Käytettävissä olevat tiedot antavat aiheetta vakavaan huoleen, joka koskee laadunhallintajärjestelmän asianmukaisuutta ja Synchronissa tuotettujen sekä EU:n jäsenvaltioissa myyntilupahakemusten tueksi toimitettujen tietojen yleistä luotettavuutta.

Belgia, Tanska, Suomi, Alankomaat ja Ruotsi käynnistivät näin ollen 11.–14. tammikuuta 2022 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn. Ne pyysivät lääkevalmistekomiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta sellaisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, jotka on hyväksytty EU:n jäsenvaltioissa Synchron Research Servicesin toimipaikoissa tehtyjen asiantuntijien tutkimusten perusteella, sekä vireillä oleviin menettelyihin. Niin ikään Belgia, Tanska, Suomi, Alankomaat ja Ruotsi pyysivät lääkevalmistekomiteaa antamaan suosituksen siitä, pitäisikö kyseiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

¹ Lisätietoa Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston toimista on [viraston verkkosivustolla](#). Sivustolla ovat nähtävillä myös viraston Synchron Research Servicesille lähettämät kirjeet.

Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisia geneerisiä lääkevalmisteita koskevissa hakemuksissa biologisen samanarvoisuuden käsite on hyvin keskeinen. 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.

Jos biologista samanarvoisuutta ei ole osoitettu, geneerisen lääkevalmisteen osalta turvaisuutta ja tehoa ei voida ekstrapoloida EU:n hyväksymän 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 niiden vakavuus voi lisääntyä. 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, lääke voi tehot hitaammin tai hoitovaikutusta ei kenties ole lainkaan.

Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisissa hybridilääkkeitä koskevissa hakemuksissa ja direktiivin 2001/83/EY 10 a artiklan mukaisissa vakiintuneesti käytettyjä lääkkeitä koskevissa hakemuksissa biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten tarve määritellään tapauskohtaisesti. Samoja periaatteita sovelletaan kuitenkin silloin, kun on ensiarvoisen tärkeää osoittaa vastaavuus 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.

Synchronissa tuotettuja tietoja koskevien havaintojen vakavuus ja laajuus aiheuttivat vakavaa huolta laadunhallintajärjestelmän asianmukaisuudesta ja Synchronissa tuotettujen ja EU:n jäsenvaltioissa myyntilupahakemusten tueksi toimitettujen tietojen yleisestä luotettavuudesta.

Ei ole luotettavaa tietoa, joka osoittaisi biologisen samanarvoisuuden EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen tai soveltuviin tapauksiin lääkevalmisteen kanssa, joka on kuvattu tieteellisessä kirjallisuudessa joka osoittaa, että kyseisen lääkevalmisteen vaikuttava aine on vakiintuneessa lääkinnällisessä käytössä. Näin ollen niiden valmistajien hyöty-riskisuhdetta, joille on myönnetty myyntilupa tai joille sitä on haettu vain Synchron Research Servicesin biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi tuottamien tietojen perusteella, ei voida pitää suotuisana, koska turvallisuuteen/siedettävyyteen tai tehoon liittyviä ongelmia ei voida sulkea pois.

Vaikka Synchron Research Servicesissä Intiassa aikaisemmin tehtyjen auditointien tai tarkastusten tulokset ovat voineet olla myönteisiä, Synchronissa tuotetuista tiedoista tehtyjen löydösten katsotaan ilmentävän laajempia ongelmia, jotka koskevat laadunhallintajärjestelmän asianmukaisuutta ja kaikkien Synchronissa tuotettujen tietojen yleistä luotettavuutta, eikä epäluotettavia tietoja koskevaa arviointia tai auditointia voida tehdä kyseisten huolenaiheiden selvittämiseksi. Vaikka löydökset koskevat tutkimusten bioanalyttistä osa-aluetta, on huomioitava että laadunhallintajärjestelmä ei ehkäissyt virheitä eikä havainnut niiden esiintymistä, eikä virheitä tutkimusten muilla osa-alueilla (kliiniset osa-alueet mukaan lukien) voida näin ollen sulkea pois. Niin ikään on huomioitava, että on yleistä, että ylempi johto vaikuttaa kliinisen ja bioanalyttisen toiminnan harjoittamiseen. Kyseisiä ongelmia on luonteensa vuoksi joko vaikea tunnistaa tai suorastaan mahdoton havaita tarkastuksen aikana. On näin ollen katsottava, että mistään muusta paikan päällä tehdystä tarkastuksesta ei saada riittävää varmistusta, koska niissä ei välttämättä ole havaittu hyvään kliiniseen tutkimustapaan kohdistuvia vakavia rikkomuksia, vaikka niitä on voinut olla. Koska Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston esiin tuomat huolenaiheet EU:n edellisissä toimipaikan tarkastuksissa tehtyjen

havaintojen kanssa (vuosina 2005 ja 2009 tehdyt tarkastukset, jotka johtivat kyseisten tutkimusten hylkäämiseen) viittaavat siihen, että kyseessä on pikemminkin toimeksiannon saaneen tutkimusorganisaation järjestelmän ongelma kuin yksittäiset löydökset/tapaukset, riskijaksoa ei voitu määritellä. Sen vuoksi kyseisten argumenttien ei voida katsoa osoittavan, että mainittuihin tutkimuksiin voidaan luottaa. Lisäksi lääkevalmistekomitea katsoo, ettei riitä, ettei lääkevalvontaan liittyviä signaaleja ole havaittu, koska ei ole myöskään vahvistettu, että tietyntyyppisillä lääkevalvontatoimilla voitaisiin ylipäänsä havaita tällaisia signaaleja. Lääkevalmistekomitea ei voi sulkea pois sitä perusteltua epäilystä, että hyvän klinisen tutkimustavan kriittiset rikkomukset tutkimuslaitoksessa ovat vaikuttaneet mainittuihin tutkimuksiin. Komitea katsoo, ettei biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa voida osoittaa luotettavasti näiden tutkimusten pohjalta.

Vaihtoehtoiset tiedot toimitettiin sen osoittamiseksi, että Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel ja Tramadol/Paracetamol Alter ovat biologisesti samanarvoisia EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteseen nähden. Arvioituaan nämä vaihtoehtoiset tiedot lääkevalmistekomitea suosittelee Almiden-, Amlodipine Accord-, Rexazon-, Varcodes-, Tianeptine Mylan-, Neluptin-, Nobixal-, Tramadol/Paracetamol Mylan-, Tramadol/Paracetamol EG-, Tramadol/Paracetamol Stada-, Tramylpa-, Xymel- ja Tramadol/Paracetamol Alter -lääkevalmisteiden myyntilupien säilyttämistä ja toteaa, että Tiancesan-lääkevalmisteen myyntilupahakemuksen osalta biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa on osoitettu vaihtoehtoisten tietojen avulla.

Synchronissa tehtyjen tutkimusten sijaan vaihtoehtoihin biologista samanarvoisuutta koskeviin tutkimuksiin viitattiin keskeisenä näyttönä Amlodipin Jubilant-, Azithromycin Heumann-, Dorzolamid Heumann-, Zormid-, Rozemib-, Aurozeb- ja Torasemida Stada -lääkevalmisteisiin sekä EU:n viitevalmisteenä ArroX plus- ja rosuvastatina/ezetimiba Alter -lääkevalmisteseen, jonka myyntilupahakemus on meneillään. Arvioituaan toimitetut tiedot lääkevalmistekomitea katsoi, että Synchronin tekemien tutkimusten huolenaiheet eivät vaikuttaneet Amlodipin Jubilant-, Atsitromycin Heumann-, Dorzolamid Heumann-, Zormid-, Rozemib-, Aurozeb- ja Torasemida Stada -lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli kyseisten valmisteiden myyntilupien säilyttämistä. Lääkevalmistekomitea katsoi niin ikään, että Synchronin tekemiä tutkimuksia koskevat huolenaiheet eivät vaikuttaneet Hydrokortison Orifarm -lääkevalmisteen hyöty-riskisuhteeseen, ja näin ollen lääkevalmistekomitea suositteli kyseisen valmisteen myyntiluvan säilyttämistä. Arvioituaan toimitetut tiedot lääkevalmistekomitea totesi niin ikään, että Synchronin tekemiin tutkimuksiin liittyvillä huolenaiheilla ei ole vaikutusta ArroX plus- ja rosuvastatina / ezetimiba Alter -lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja suositteli, että kyseisen hakemuksen arviointia voidaan jatkaa kansallisella tasolla.

Tuloksia on toimitettu EU:n ulkopuolella tehdyistä biologisen samanarvoisuuden tutkimuksista, joissa on käytetty muita kuin EU:ssa hyväksyttyjä viitevalmisteita. Direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan mukaan biologinen samanarvoisuus on kuitenkin osoitettava EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteseen nähden. Näin ollen sellaisesta biologisen samanarvoisuuden tutkimuksesta saatuja tuloksia, jossa on käytetty muita kuin EU:ssa hyväksyttyjä viitevalmisteita, ei voida hyväksyä biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen.

Koska biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu tai koska ei ole osoitettu, että lääkevalmisteen vaikuttava aine on ollut vakiintuneessa lääkinnällisessä käytössä, direktiivin 2001/83/EY 10 tai 10 a artiklan vaatimuksia ei voida katsoa täytetyksi eikä kyseisten lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa voida vahvistaa, ja näin ollen hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että kaikki asianomaiset 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).

Komitea suosittelee, että nämä myyntiluvat (liite IB) peruutetaan väliaikaisesti, elleivät asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset pidä tiettyä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä.

Sellaisen lääkevalmisteen myyntiluvan tai myyntilupien peruutus voidaan lykätä tietyssä jäsenvaltiossa tai jäsenvaltioissa ajaksi, joka saa olla enintään 24 kuukautta komission päätöksestä. Jos EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot lakkaavat pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen myyntiluvan peruuttaminen on palautettava voimaan. EU:n jäsenvaltioiden kriittisen tärkeinä pitämien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on toimitettava biologisen samanarvoisuuden tutkimus EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteseen nähden 12 kuukauden kuluessa komission päätöksestä. EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot voivat pitää liitteessä IB lueteltua hyväksyttyä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtojen lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa tai kyseisissä jäsenvaltioissa sekä tarvittaessa hoidettavan sairauden luonne.

Uudelleenarviointimenettely

Lääkevalmistekomitean toukokuussa 2022 antaman lausunnon jälkeen myyntiluvan haltijat AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva ja Ratiopharm pyysivät lääkevalmistekomitean 31 artiklan mukaisen Synchron Research Servicesiä koskevaa menettelyä koskevan lausunnon uudelleenarviointia direktiivin 2001/83/EY 32 artiklan 4 kohdan mukaisesti niiden torasemidiä sisältävien valmisteiden osalta, joita asia koski (ts. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ ja Torasemide Teva Italia). Myyntiluvan haltijat toimittivat 18. heinäkuuta 2022 yksityiskohtaiset perusteet lääkevalmistekomitean suosituksen uudelleenarviointia varten.

Lääkevalmistekomitean pohdinta uudelleenarvioinnin perusteista

Lääkevalmistekomitea tarkasteli uudelleenarviointimenettelyssä myyntiluvan haltijoiden toimittamia yksityiskohtaisia perusteluja ja perustelujen perustana olevia tieteellisiä tietoja.

Lääkevalmistekomitea toisti, että Synchronissa tuotettuja tietoja koskevat havainnot ilmentävät laajoja ongelmia, jotka liittyvät laadunhallintajärjestelmän asianmukaisuuteen ja kaikkien Synchronin tuottamien tietojen yleiseen luotettavuuteen. Lääkevalmistekomitea toteaa, että se ei voi sulkea pois sitä perusteltua epäilyä, että hyvän kliinisen tutkimustavan kriittiset rikkomukset tutkimuslaitoksessa ovat vaikuttaneet mainittuihin tutkimuksiin. Komitea katsoo, ettei biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa voida osoittaa luotettavasti näiden tutkimusten pohjalta. Lisäksi lääkevalmistekomitea toisti kantansa, jonka mukaan se, että lääkevalvontaan liittyviä signaaleja ei ole havaittu, ei anna riittävää varmuutta tehdä johtopäätöstä riski-hyötysuhteen suotuisuudesta, kun biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa ei ole osoitettu, koska ei ole myöskään vahvistettu, että tietyntyyppisillä lääkevalvontatoimilla voitaisiin ylipäänsä havaita tällaisia signaaleja.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetut tieteelliset perustelut sille, että näytteiden uusanalyysia (incurred sample reanalysis, ISR) ei ollut tehty, tukivat seuraavia seikkoja:

- Metabolinen takaisin muuntuminen ei ole ongelma torasemidin osalta, koska torasemidin metaboliitit vaikuttavat olevan stabiileja ja takaisin muuntuminen kanta-aineeksi säilytyksen aikana on epätodennäköistä. Lisäksi jos metaboliitit eluoituvat samaan aikaan kuin itse lääkeaine, se ei molekyyllipainoeron vuoksi häiritse torasemidin havaitsemista tandem-

massaspektrometrisellä (tandem mass spectrometry, MS/MS) ilmaisimella. Samasta syystä ibuprofeenin samanaikainen käyttö ei olisi vaikuttanut tuloksiin, sillä sen molekyylipaino on erilainen. Lisäksi pitkän aikavälin stabiilisuustiedot eivät viitanneet mahdollista takaisin muuntumista koskevaan ongelmaan. Lääkevalmistekomitea katsoi bioanalyyttisen menetelmän olevan riittävän herkkä havaitsemaan analyysin ja sen sisäisen standardin ilman häiriöitä.

- Saatavilla ovat hyväksyttävät tiedot toistetuista analyyseistä (jotka perustuvat laadunvalvontanäytteiden analyysiin).
- Tutkimuksessa B034601 saatujen farmakokineettisten tietojen vertaaminen kirjallisuustietoihin osoitti, että tiedot olivat vertailukelpoisia.
- Tutkimuksessa B034601 havaittu 90 %:n luottamusväli on täysin 80–125 prosentin rajojen sisällä, joten väärän positiivisen tuloksen todennäköisyys näytteiden uusanalysointia (incurred sample reanalysis, ISR) koskevien ongelmien vuoksi on vähäinen.

Näin ollen, vaikka saatavilla ei ole ISR-tietoja, jotka koskevat saman bioanalyyttisen menetelmän käyttöä samassa laboratorioissa, toimitetut tiedot tukevat analyysimenetelmän pätevyyttä, ja tämän biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen väärän positiivisen tuloksen katsotaan olevan epätodennäköinen. Lääkevalmistekomitea katsoi, että ISR-tietojen puuttuminen on perusteltu riittävästi Euroopan lääkeviraston kliinistä farmakologiaa ja farmakokinetiikkaa koskevien kysymysten ja vastausten 1.3 kohdassa tarkoitetulla tavalla.

Lisäksi validoinnin aikana testattiin sarjan sisäistä ja sarjojen välistä tarkkuutta ja virheettömyyttä torasemidin laadunvalvontanäytteiden pitoisuuksilla 25, 250, 2500 ja 6000 ng/ml. Lähtökohtaisesti stabiilius olisi pitänyt osoittaa vastikään lisätyn suuren laadunvalvontanäytteen pitoisuuden (ts. 6 000 ng/ml) osalta, mutta 25, 250 ja 2500 ng/ml:n pitoisuuksista saadut tiedot katsotaan riittäviksi tukemaan stabiiliutta koskevaa päätelmää.

Matriisivaikutus arvioitiin käyttäen neljästä eri luovuttajasta/erästä olevia matriiseja. Sisäisen standardin normalisoitua matriisikerrointa ei sovellettu, mutta bioanalyyttisten menetelmien validointia koskeva uusi ICH-ohje M10 (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) ei sisällä tätä vaatimusta. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että matriisivaikutuksen arviointi oli riittävää.

Selektiivisyys katsottiin tulleen osoitetuksi käsitellyissä plasman nollanäytteissä, jotka oli otettu kuudesta eri lähteestä bioanalyyttisen menetelmän validointia koskevien Euroopan lääkeviraston ohjeiden vaatimusten mukaisesti. Hemolyyttisiä näytteitä ja/tai lipeemisiä näytteitä ei arvioitu, mutta sitä ei vaadita tässä tapauksessa.

Tutkittavien näytteet otettiin koeputkiin, joissa käytettiin EDTA:a antikoagulanttina. Samaa ihmisen EDTA-plasmaa käytettiin sekä tutkimusnäytteiden analysoinnissa että menetelmän validoinnissa. Vaikka vastaajia ei mainittu (esimerkiksi K2 tai K3), lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että analyyttisestä näkökulmasta on hyvin epätodennäköistä, että K2:n käytöllä K3-EDTA:n sijasta (tai päinvastoin) olisi vaikutusta torasemidin analyysin tarkkuuteen ja virheettömyyteen tai torasemidin stabiiliuteen, ja näin ollen matriisia ja antikoagulanttia koskevaa lisätestausta ei katsottu tarpeelliseksi.

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että seuraavat stabiilisuuskokeet tehtiin: stabiilisuus huoneenlämmössä, prosessin aikainen stabiilisuus ja otettujen näytteiden stabiilisuus jääkaapissa säilytettäessä. Tulokset osoittivat, että torasemidi säilyi stabiilina ainakin neljäkymmentäkahdeksan (48) tuntia näytteen käsittelyn aikana huoneenlämmössä, joten voidaan ekstrapoloida, että stabiilisuus säilyy myös alemmissa lämpötiloissa. Tulokset osoittivat myös, että torasemidi säilyi stabiilina ainakin neljäkymmentäkahdeksan (48) tuntia, kun sitä säilytettiin jääkaapissa. Tämän kokeen perusteella automaattisen näytteensyöttölaitteen stabiilisuuden katsotaan olevan osoitettu (sama lämpötila kuin

jääkaapissa). Työliuoksen stabiiliuskoetta ei suoritettu, mutta valmistettua työliuosta lisättiin kalibrointi- ja laadunvalvontanäytteisiin.

Kaiken kaikkiaan lääkevalmistekomitea päätteli, että tutkimuksessa B034601 käytetty analyysimenetelmä on riittävän herkkä, tarkka ja täsmällinen torasemidin analysoimiseksi plasmasta.

Lääkevalmistekomitea pani merkille, että Torasemid AL:n ja Torasemid STADAn myyntiluvan haltijat (Aliud Pharma GmbH ja Stadapharm GmbH) olivat niin ikään viitanneet tutkimukseen B034601 vaihtoehtoisena näyttönä biologisesta samanarvoisuudesta. Tämä huomioon ottaen edellä esitetyt tutkimukseen B034601 liittyvät näkökohdat koskevat myös näitä myyntilupia.

Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että kyseisten lääkevalmisteiden alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen ajankohtana toisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen tekeminen 5 mg:n vahvuuden osalta oli päätetty lopettaa Synchronin tekemässä tutkimuksessa käytetyn 10 mg:n erän perusteella. Synchronin tutkimuksessa ja tutkimuksessa B034601 käytettiin samaa 10 mg:n erää, joten jälkimmäisen tutkimuksen tulokset voidaan ekstrapoloida 5 mg:n vahvuuteen.

Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti vaihtoehtoisen tutkimuksen B034601 arvioituaan, että se tukee torasemidiä sisältävien Diuver-, Torasemide Teva-, Torasemid-ratiopharm-, Torasemide-, Torasemid AbZ-, Torasemide Teva Italia-, Torasemid AL- ja Torasemid STADA -lääkevalmisteiden biologista samanarvoisuutta EU:ssa hyväksyttyyn viitevalmisteeseen nähden tai vakiintuneessa käytössä olevien valmisteiden osalta tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattuun lääkevalmisteeseen nähden.

Lääkevalmistekomitea pani myös merkille muut myyntiluvan haltijoiden toimittamat uudelleenarvioinnin perusteet, joiden yhteenveto on esitetty edellä olevan kohdan 1 ja 3 kohdissa. Niiden epätieteellisen luonteen ja edellä esitetyn johtopäätöksen vuoksi ne eivät kuitenkaan ole enää merkityksellisiä, joten niitä ei käsitellä tässä yhteydessä.

Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella, mukaan lukien ensiarviointimenettelyn aikana toimitetut tiedot ja myyntiluvan haltijoiden esittämät yksityiskohtaiset uudelleenarvioinnin perusteet, lääkevalmistekomitea suosittelee, että Diuver-, Torasemide Teva-, Torasemid-ratiopharm-, Torasemide-, Torasemid AbZ-, Torasemide Teva Italia-, Torasemid AL- ja Torasemid STADA -lääkevalmisteiden myyntiluvat pidetään voimassa.

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 Synchron Research Services Ahmedabadissa Gujaratissa Intiassa sen jälkeen, kun toimipaikka perustettiin Synchron Research Services -nimellä.
- Lääkevalmistekomitea arvioi saatavilla olevat tiedot, myyntiluvan haltijoiden ja hakijoiden kirjallisesti toimittamat ja suullisissa selvityksissä antamat tiedot sekä Synchron Research Servicesin toimittamat tiedot. Lääkevalmistekomitea katsoi, että Synchron Research Services ei toimittanut mitään uutta tietoa, joka olisi muuttanut tätä menettelyä koskevissa ilmoituksissa esitettyjä päätelmiä.
- Lääkevalmistekomitea tarkasteli myös myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamia uudelleenarvioinnin perusteita.
- Lääkevalmistekomitea totesi, että liitteessä IA tarkoitettujen myyntilupien ja myyntilupahakemusten osalta oli vaihtoehtoisia tietoja biologisen samanarvoisuuden

osoittamiseksi EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa tai sen osoittamiseksi, että lääkevalmisteen vaikuttava aine on ollut vakiintuneessa lääkinnällisessä käytössä.

- Komitea katsoi, että myyntilupaa tai myyntilupahakemusta tukevat tiedot ovat virheellisiä ja että seuraavien valmisteen hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa:
 - hyväksytyt lääkevalmisteet, joista on toimitettu vaihtoehtoiset biologista samanarvoisuutta koskevat tiedot tai perustelut, joiden lääkevalmistekomitea ei kuitenkaan katsonut riittävän osoittamaan biologista samanarvoisuutta EU:n hyväksymän viitevalmisteen kanssa, tai vakiintuneessa käytössä olevien valmisteen osalta tieteellisessä kirjallisuudessa kuvatun lääkevalmisteen kanssa, tai joista ei ole toimitettu vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja (liite IB)
 - myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu vaihtoehtoisia biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja (liite IB).

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

- a. Niiden lääkevalmisteiden, joiden biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa on osoitettu tai joiden osalta on osoitettu, että lääkevalmisteen vaikuttava aine on ollut vakiintuneessa lääkinnällisessä käytössä (liite IA), myyntiluvat säilytetään, koska kyseisiin myyntilupiin liittyvien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana.
- b. Tiansanin biologinen samanarvoisuus EU:ssa hyväksytyn viitevalmisteen kanssa on osoitettu, ja asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset voivat edelleen arvioida sitä liitteessä IA lueteltujen Arroxx plus- ja rosvastatina/ezetimiba Alter -valmisteiden osalta.
- c. 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:ssa hyväksytyn viitevalmisteen tai tieteellisessä kirjallisuudessa kuvatun lääkevalmisteen kanssa (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 tarkoitettulla 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 valmisteen osalta biologinen samanarvoisuus on osoitettu tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattuun lääkevalmisteeseen nähden.

Yksittäiset EU:n jäsenvaltiot voivat pitää joitakin liitteessä IB lueteltuja lääkevalmisteita kriittisen tärkeinä, jos mahdollisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja kun otetaan huomioon sopivien vaihtoehtoisten lääkevalmisteiden saatavuus kyseisessä EU:n jäsenvaltiossa tai kyseisissä jäsenvaltioissa sekä tarvittaessa myös hoidettavan sairauden luonne. Jos EU:n jäsenvaltioiden asianomaiset kansalliset toimivaltaiset viranomaiset katsovat näiden kriteerien perusteella, että jokin lääkevalmiste on kriittisen tärkeä, kyseisen myyntiluvan tai 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 EU:n jäsenvaltio tai jäsenvaltiot lakkaavat

pitämästä lääkevalmistetta kriittisen tärkeänä tämän ajan kuluessa, kyseisen 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.

- d. Myyntilupahakemukset, joista ei toimitettu biologista samanarvoisuutta koskevia tietoja tai perusteluja tai joista toimitetut tiedot ja 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.