

**II lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Saksamaa ravimite ja meditsiiniseadmete föderaalne instituut (BfArM) ja Madalmaade tervishoiuministeriumi tervishoiu inspeksioon (IGZ) viisid läbi ühise heade kliiniliste tavade ülevaatus 9.–12. märtsil 2015 asutuses Alkem Laboratories Limited, Department of Bioequivalence, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad – 410 208, India (Ülevaatus esildised: BfArM: 2015 03 D / 2015\_05\_D, NL: VGR-1005124). Kontrolliti kolme bioekvivalentsuse uuringut, millest kaks viidi läbi 2013. aastal ja üks 2014. aastal.

Ülalmainitud kontrolli tulemused seadsid kahtluse alla tegevuskohas aastatel 2013–2014 läbi viidud bioekvivalentsuse uuringute usaldusväärsuse. Tegevuskohas esines 2013. ja 2014. aastal korraldatud kahe erineva uuringu andmete tahtlikku väärtõlgendamist. Sellel ajal tegevuskohas käibiv kvaliteedikontrollisüsteem ei vältinud ega tuvastanud neid. Tegevuskeskuses rakendati ühte üldist kvaliteedikontrolli süsteemi, mis hõlmas kvaliteedi tagamise üksust. Kvaliteedi tagamise üksus vastutas uuringu kliiniliste ja bioanalüütiliste osade eest ning esitas asutuse tegevjuhile aruande.

Kuna kvaliteedikontrolli süsteem hõlmas kõiki uuringu osi ja süsteemi rikkumine, eriti EKG-de jälgimise osas, oli tegevuskohas tuvastatud ja kindlaks tehtud, siis luges BfArM selle süsteemi ebapiisavaks ega saa välistada teisi raskeid rikkumisi uuringu teistes osades, isegi kui neid ei tuvastatud.

Seega järeldas BfArM, et see mõjutab tegevuskohas esimese uuringu algusest 2013. aasta märtsist kuni ülevaatus tegemiseni 2015. aasta märtsis saadud andmete (kliinilised ja bioanalüütilised) usaldusväärsust. Tuleb eeldada, et tegevuskohas samal ajal kasutatud kvaliteedikontrolli süsteem ei olnud võimeline tuvastama kriitilisi puudujääke, sest parandus- ja ennetusmeetmed võeti kasutusele alles pärast ülevaatus.

Arvestades ülalkirjeldatud osasid, leidis BfArM, et tuleb tegutseda ELi tasemel. Seetõttu algatas BfArM 8. märtsil 2016 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ja palus inimravimite komiteel hinnata ülaltoodud leidude võimalikku mõju müügilubade taotluste ning müügilubadega ravimite kasulikkuse ja riski suhtele, põhinedes kontrollitud tegevuskohas korraldatud asjakohastele uuringutele ajavahemikus 2013. aasta märts kuni 2015. aasta märts, ning anda soovitus müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

### **Teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Kui bioekvivalentsus ei ole kindlaks tehtud, ei saa ELi võrdlusravimi põhjal teha üldistust geneerilise ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta, sest kahe ravimi toimeaine biosaadavus võib erineda. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on suurem kui võrdlusravimi biosaadavus, võib see põhjustada patsientide kavatsetust suurema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda kõrvaltoimete esinemissageduse või raskuse suurenemine. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on väiksem kui võrdlusravimi biosaadavus, võib see põhjustada patsientide kavatsetust väiksema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda ravi efektiivsuse vähenemine, hilinemine või isegi ravitoime puudumine.

Võttes arvesse ravimite, mille bioekvivalentsus ei ole kindlaks tehtud, kasulikkuse ja riski suhet, ei saa seda pidada positiivseks, sest ei saa välistada ohutuse/talutavuse või efektiivsuse küsimusi.

Mitu müügiloa hoidjat väitsid ka, et nende ravimite kohta kogutud ravimiohutuse järelevalve andmed ei osuta probleemidele, mida võiks seostada bioekvivalentsuse puudumisega, näiteks vähenenud efektiivsus või väiksem ohutus või talutavus. Inimravimite komitee on siiski seisukohal, et ravimiohutuse järelevalve signaalide tuvastamata jätmine ei anna piisavat kindlustunnet, sest ei ole kindlaks tehtud, et ravimiohutuse järelevalvega seotud tegevus võib olla kavandatud selliste signaalide tuvastamiseks.

Toodi välja, et kõiki BfArm/IGZ kontrolli järel välja toodud parandus- ja ennetusmeetmeid kas rakendatakse (kriitiliste tähelepanekute kohta) või võetakse kasutusele (teiste tähelepanekute kohta). Hilisemal MHRA (Ühendkuningriigi järelevalveasutuste inspektorid) kontrollil (märtsis 2016) tuvastati samuti üks kriitiline ja kaks olulist tähelepanekut, mille kohta on parandus- ja ennetusmeetmed juba kokku lepitud. Kuigi Alkem nõustus parandus- ja ennetusmeetmetega ning kohustus neid pärast ühist heade kliiniliste tavade kontrolli 2015. aasta märtsis rakendama, näitab fakt, et teise kontrolli ajal 2016. aasta märtsis tuvastas MHRA kriitilised/olulised tähelepanekud probleemsel perioodil, et sellel ajal tegevuskohas olev kvaliteedikontrollisüsteem oli puudulik. Seega ei saa usaldada tegevuskohas saadud andmeid ravimite bioekvivalentsuse määramiseks ELi võrdlusravimiga.

#### Tsefuroksiim

Sellest hinnangust mõjutatud tsefuroksiimi sisaldavate ravimite kohta (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka ja Cefuroxime Ingen Pharma) määrati bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga, põhinedes teisele erinevas asutuses korraldatud bioekvivalentsuse uuringule (uuring 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Teist uuringut hinnates järelendas inimravimite komitee, et see toetab nende ravimite bioekvivalentsust võrdlusravimiga Zinnat.

#### Rilusool

Müügiloa hoidja esitas ülevaates käsitletud rilusooli sisaldava ravimi (Riluzole Alkem) kohta mõned võrdlevad lahustuvuse andmed kinnitamaks, et tsefuroksiimi ja rilusooli mitmeastmelised lahustuvusprofiilid on sarnased võrdlusravimi omaga ja et nende ravimite bioekvivalentsuse tõenäosus on suur. Inimravimite komitee kaalus neid andmeid, kuid bioekvivalentsuse kohta ei saa järeldust teha ainult lahustuvusprofiilide põhjal.

Müügiloa hoidja esitas ka ekspertarvamuse algse Alkemi korraldatud bioekvivalentsusuuringu ümberhindamisega, milles järeldati, et EKG-andmete juures ei täheldatud kõrvalekaldeid. Võttes arvesse kontrolli tulemusi ja järeldust, et tegevuskoha üldises kvaliteedikontrolli süsteemis esines rikkumisi, isegi kui selle uuringu EKG-andmetes ei esinenud kõrvalekaldeid, ei saa välistada raskeid rikkumisi teistes uuringu osades ja tegevuskohas saadud andmed ajaperioodil 2013. aasta märtsist kuni 2015. aasta märtsini ei ole usaldusväärsed.

Peale selle esitas müügiloa hoidja andmeid, mis näitasid, et USA ja Austraalia võrdlusravimid on sarnased ELi võrdlusravimiga ja et bioekvivalentsuse uuringud, mis võrdlevad arutluse all olevat geneerilist rilusooli USA ja Austraalia originaalravimitega, kinnitasid bioekvivalentsust. Seega on väga tõenäoline, et ravim on bioekvivalentne ka ELi võrdlusravimiga.

Müügiloa hoidja argumente kaaluti, sealhulgas uuringuid USA ja Austraalia originaalravimitega, kuid esitatud andmed ei vasta nõuetele, et näidata bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga selliselt, nagu on nõutud direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 10. Seetõttu järelendas inimravimite komitee, et Riluzole Alkemi bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga ei ole kindlaks tehtud.

#### Ibuprofeen

Ülevaates käsitletud ibuprofeeni sisaldava ravimi (Ibuprofen Orion) taotleja ei esitanud teisi andmeid bioekvivalentsuse määramise osas ELi võrdlusravimiga. Seega ei ole bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga kindlaks tehtud.

#### Järeldused

ELi võrdlusravimiga bioekvivalentsuse tulemuste puudumine ei vasta direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 nõuetele. Asjaomase ravimi efektiivsust ja ohutust ei saa kindlaks määrata ning seega ei saa nende ravimite kasulikkuse ja riski suhet lugeda positiivseks.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee peatada Riluzole Alkemi müügiloa.

Seoses Ibuprofen Orioni müügiloa taotlusega jäeldas inimravimite komitee, et taotleja ei selgitanud bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga ja seega ei vasta müügiloa taotlus käesoleval hetkel loa andmise tingimustele.

Esitati lisaandmed, et näidata Cefuroxime Alkemi, Cefuroxime Krka ja Cefuroxime Ingen Pharma bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga. Olles hinnanud lisaandmeid, soovitab inimravimite komitee säilitada Cefuroxime Alkemi ja Cefuroxime Krka müügiloa ning jäeldab, et seoses Cefuroxime Ingen Pharma müügiloa taotlusega on bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga lisaandmete kasutamisega näidatud.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades järgmisi punkte,

- kaalus komitee nende ravimite, mille kliinilised ja/või bioanalüütilised bioekvivalentsusuuringud viidi läbi asutuses Alkem Laboratories Limited ajavahemikul märts 2013 kuni märts 2015, müügiloa ja müügiloa taotluste menetlust direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 põhjal;
- komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ja müügiloa hoidjate/taotleja esitatud teabe, samuti Alkem Laboratoriesi antud teabe;
- komitee jäeldas, et andmed, mis toetavad müügilubasid / müügilubade taotlusi, on ebaõiged ning et kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne järgmistel juhtudel:
  - müügiloaga ravimid, mille kohta esitati bioekvivalentsuse lisaandmeid või põhjendusi, kuid mis ei olnud inimravimite komitee arvates piisavad selleks, et määrata bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga (IB lisa);
  - müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsuse lisaandmeid ega põhjendusi (IB lisa);
- komitee jäeldas, et IA lisa viidatud müügilubadele ja müügilubade taotlustele oli olemas lisaandmeid, et määrata bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga.

Sel põhjusel otsustab inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 31 ja 32 kohaselt järgmist.

- a. Peatada nende ravimite müügiloa, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsusandmeid ega põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et teha kindlaks bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga (IB lisa), sest nende müügilube toetavad andmed on ebatäpsed ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt positiivne.

Müügilubade peatamise lõpetamise asjakohane tingimus on III lisa.

- b. Müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsusandmeid ega põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et teha kindlaks bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga (IB lisa), ei vasta müügiloa andmise tingimustele, sest nende müügilube toetavad andmed on ebatäpsed ning kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 26 kohaselt positiivne.
- c. Säilitada nende ravimite müügiloa, mille bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on tõestatud (IA lisa), sest nende ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne.
- d. Müügiloa taotluse jaoks soovitatud ravimid, mille bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on kindlaks tehtud, on toodud IA lisa.

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused on kehtestatud selle aruande lõigus 4.