

**II lisa**

**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Bioekvivalentsuse tõendamist nõutakse ravimite korral, mille müügiluba või müügiloa taotlus põhineb direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõikel 1, et otsustada, kas ravimi efektiivsus ja ohutus sarnanevad võrdlusravimi efektiivsuse ja ohutusega.

Micro Therapeutic Research Labs Ltd on lepinguline teadusasutus, kus tehakse bioekvivalentsusuuringute analüütilisi ja kliinilisi etappe; uuringutest osa on kasutatud ravimite müügilubade taotluste toetuseks Euroopa Liidus.

Austria tervishoiuohutuse föderaalamet (BASG) ja Madalmaade tervishoiuinspeksioon (IGZ) kontrollisid 2016. aasta veebruaris hea kliinilise tava järgimist ettevõtte Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd Indias Chennais asuvas tegevuskohas ning avastasid kriitilise tähtsusega puudusi.

Peale selle kontrolliti üht ettevõtet Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd Coimbatore tegevuskohas tehtud uuringut. Mõlemas tegevuskohas, Chennais ja Coimbatores, järgitakse samu eeskirju.

Arvestades kontrollimisel avastatud kriitilise tähtsusega puudusi ja vajadust kaitsta rahvatervist Euroopa Liidus, oli mitu liikmesriiki arvamusel, et liidu huvides on teha esildis inimravimite komiteele ning küsida komiteelt hinnangut, mis mõju on puudustel nende ravimite kasulikkuse ja riski suhtele, mis on heaks kiidetud liikmesriikides ja mille taotlused põhinesid kontrollitud kohtades 2012. aasta juunist 2016. aasta juunini toimunud asjakohastel uuringutel, ning mis mõju on järeldustel praegu menetletavatele müügilubade taotlustele, mis hõlmavad selliseid uuringuid.

Inimravimite komiteel paluti eelkõige esitada direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohane arvamus, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada ning kas müügiloa taotlused tuleb heaks kiita.

### **Teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Austria ja Madalmaade ametiasutuste kontrollkäikude tulemused seavad suure kahtluse alla ettevõtte Micro Therapeutics Research Ltd India tegevuskohtade kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse. Kõigi nende bioekvivalentsusuuringute andmed, mis esitati pädevatele asutustele ravimite ja nende originaalravimite bioekvivalentsuse tõendamiseks, peetakse ebausaldusväärseteks. Seega ei ole nende ravimite bioekvivalentsus tõestatud.

Menetluse jooksul esitatud andmete põhjal järeldas inimravimite komitee, et tõendatud on järgmiste bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga: Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg; Paracetamol DAWA 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid; 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 tabletid. Inimravimite komitee soovitas nende ravimite müügiload säilitada. Ravimite Hydrokortison Alternova (Orifarm) ja Hydrokortison BBS müügiloa taotluste puhul järeldas inimravimite komitee, et liikmesriik (-riigid) peavad kaalutlema, kas taotluse ravimi ja (vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ I lisale) kirjanduses kirjeldatud ravimite seos on piisavalt tõendatud, sest taotlused on seotud direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 10a (hästi tõestatud meditsiiniline kasutus).

Kui bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga ei ole tõendatud, ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 nõuded täidetud ning asjaomaste ravimite efektiivsust ja ohutust ei saa tõendada ning seega ei saa pidada nende ravimite kasulikkuse ja riski suhet positiivseks. Seega soovitas inimravimite komitee peatada kõigi ülejäänud käesoleva esildismenetluse ravimite müügiload, sest bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimitega ei ole tõendatud.

Peale selle soovitab komitee need müügiloa peatada, v.a kui asjakohased riiklikud pädevad asutused peavad ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks.

Euroopa Liidu liikmesriigid võivad pidada müügiloaga ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib olla rahuldamata, arvestades sobiva muu ravimi kättesaadavust asjaomastes liikmesriikides ja (kui asjakohane) ravitava haiguse olemust.

Asjaomased liikmesriigid võivad kriitilise tähtsusega ravimiks peetava ravimi müügilubade peatamise edasi lükata kuni 24 (kahekümne neljaks) kuuks alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriik (-riigid) ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitiliseks, peatatakse asjaomane müügiluba.

Kõigi teiste käesoleva esildismenetlusega hõlmatud müügilubade taotluste suhtes on inimravimite komitee arvamisel, et taotlejad ei esitanud teavet, mis võimaldaks tõendada bioekvivalentsust Euroopa Liidu võrdlusravimiga, ja seega ei vasta müügilubade taotlused praegu müügiloa andmise tingimustele.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas nende ravimite müügilube ja müügilubade taotlusi, mille bioekvivalentsusuuringute kliinilised ja/või bioanalüütilised osad toimusid asutuses Micro Therapeutic Research Labs Limited juunist 2012 juunini 2016, direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetlusega;
- komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ja müügiloa hoidjate/taotlejate esitatud teabe, samuti ettevõtte Micro Therapeutic Research Labs Limited antud teabe;
- komitee järeldas, et andmed, mis toetavad müügilube / müügilubade taotlusi, on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne järgmistel juhtudel:
  - müügiloaga ravimid, mille kohta esitati lisaandmeid või põhjendusi, kuid mis ei olnud inimravimite komitee arvates piisavad, et tõendada bioekvivalentsust Euroopa Liidu võrdlusravimiga;
  - müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud lisaandmeid ega põhjendusi.
- Komitee järeldas, et nende müügilubade ja müügilubade taotluste korral, mille kohta esitati lisaandmeid bioekvivalentsuse tõendamiseks Euroopa Liidu võrdlusravimiga, loetakse kasulikkuse ja riski suhe positiivseks.

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

- a. Nende ravimite müügiloa, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsusandmeid või põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõendada bioekvivalentsust Euroopa Liidu võrdlusravimiga, tuleb peatada, sest müügilube toetavad andmed on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt positiivne.

Euroopa Liidu iga liikmesriik võib pidada mõnda neist ravimitest kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib olla rahuldamata, arvestades sobiva muu ravimi kättesaadavust asjaomas(t)es liikmesriigis (-riikides) ja (kui asjakohane) ravitava haiguse olemust. Kui asjakohased liikmesriikide pädevad asutused leiavad nende kriteeriumide alusel, et ravim on kriitilise tähtsusega, võidakse asjaomaste müügilubade peatamine edasi lükata perioodiks, mille jooksul peetakse ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks. See periood ei tohi olla

pikem kui 24 kuud alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriigid ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitiliseks, peatatakse asjaomane müügiluba. Nende ravimite kohta, mida liikmesriigid peavad kriitilise tähtsusega ravimiteks, esitavad müügiloa hoidjad Euroopa Liidu võrdlusravimiga bioekvivalentsuse uuringu 12 kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja tõendama asjakohaste andmete alusel bioekvivalentsust Euroopa Liidus kehtiva müügiloa võrdlusravimiga, järgides direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 nõudeid (nt Euroopa Liidu võrdlusravimiga bioekvivalentsuse uuring).

- b. Müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud andmeid ega põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõendada bioekvivalentsust Euroopa Liidu võrdlusravimiga, ei vasta müügiloa andmise tingimustele, sest müügilube toetavad andmed on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 26 kohaselt positiivne.
- c. Säilitada tuleb nende ravimite müügiload, mille bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga on tõendatud, sest nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.
- d. Ravimid, mille müügiloa taotluses on bioekvivalentsus Euroopa Liidus kehtiva müügiloa võrdlusravimiga tõendatud, on loetletud inimravimite komitee arvamuse IA lisas.