

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Ajavahemikus 29. septembrist 2015 kuni 9. oktoobrini 2015 kontrollis USA Toidu- ja Raviamet (FDA) hea kliinilise tava järgimist bioanalüütika ettevõttes Semler Research Centre Private Ltd., 75A, 15th Cross, 1st Phase, J. P. Nagar, Bangalore – 560 078 India.

Kontrollimisel tuvastati olulisi rikkumisi, näiteks uuringutes osalejate proovide asendamist ja nende manipuleerimist. Kontrollkäigu jooksul teatatud tulemused seavad tugeva kahtluse alla kontrollitud asutuses toimunud bioekvivalentsuuringute kliiniliste ja bioanalüütiliste andmete usaldusväärsuse. FDA järeldas, et Indias Bangalore'is asuvas ettevõttes Semler Research Private Limited toimunud kliinilised ja bioanalüütilised uuringud ei ole andmete terviklikkuse seisukohast vastuvõetavad¹.

Ka Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) kontrollis sama bioanalüütika ettevõtet ja Semleri kliinilist osakonda aadressil PA Arcade #21, 22, 23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, India, 27.–31. jaanuaril 2015 ning tegi korduskontrolli 2.–5. detsembril 2015, et kontrollida hea laboritava ja hea kliinilise tava järgimist. Kontrollimisel leiti kriitilisi ja raskeid rikkumisi, mistõttu avaldas WHO probleemi kohta esildise.² WHO järeldas, et kontrollkäigu tulemused näitavad üldisi või süstemaatilisi kõrvalekaldeid üldiselt heaks kiidetud kvaliteedinõuetest ning neid kõrvalekaldeid ei saa omistada ühele või kahele kvaliteedijuhtimissüsteemist väljaspool töötavale isikule. Sel põhjusel soovib WHO eelkvalifitseerimiskomisjon (PQT) kohe peatada kõigi taotluste menetlemise, mis tervikuna või osaliselt tuginevad Semleri uuringutulemustele, kuni on tõendatud, et tuvastatud probleemid on adekvaatselt lahendatud.

FDA ja WHO kontrollkäikude tulemused tekitavad suuri kahtlusi, kas kontrollitud kohtade kvaliteedijuhtimissüsteem on sobiv ja seega kas ka Euroopa Liidu liikmesriikides esitatud müügilubade taotlustes olevad andmed on usaldusväärsed.

Arvestades eespool kirjeldatud järeldusi ja vajadust kaitsta rahvatervist Euroopa Liidus, olid Ühendkuningriik, Saksamaa, Hispaania, Madalmaad ja Taani arvamisel, et liidu huvides on teha esildis inimravimite komiteele ning küsida komiteelt hinnangut, mis mõju on eespool nimetatud järeldustel nende ravimite kasulikkuse ja riski suhtele, mis on heaks kiidetud liikmesriikides ja mille taotlused põhinesid kontrollitud kohtades toimunud asjakohastel uuringutel, ning mis mõju on järeldustel praegu menetletavatele müügilubade taotlustele.

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

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

FDA ja WHO kontrollkäikude tulemused seavad suure kahtluse alla Semler JP Nagari ja Sakar Nagari osakondade kvaliteedijuhtimissüsteemi sobivuse. Kõigi nende bioekvivalentsuuringute andmed, mis toimusid Indias Bangalore'is ettevõttes Semler Research Private Limited ning mis esitati pädevatele asutustele ravimite ja nende originaalravimite bioekvivalentsuse tõendamiseks, peetakse ebausaldusväärsed. Seega ei ole nende ravimite bioekvivalentsus tõestatud.

Nende ravimite korral, mille müügiluba või müügiloa taotlus lähtub muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõikest 1, on bioekvivalentsus otsustava tähtsusega järeldamisel, kas ravimi efektiivsus ja ohutus on sarnased võrdlusravimi efektiivsuse ja ohutusega.

Kui bioekvivalentsus ei ole tõestatud, ei saa Euroopa Liidu võrdlusravimi ohutusest ja efektiivsusest ekstrapoleerida geneerilise ravimi omi, sest kummagi ravimi toimeaine biosaadavus võib erineda. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on suurem kui võrdlusravimil, võib see põhjustada patsientide

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

kavatsetust suurema kokkupuute toimeainega, millega võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus või raskus. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on väiksem kui võrdlusravimil, võib see põhjustada patsientide kavatsetust väiksema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda ravi efektiivsuse vähenemine, hiline mine või isegi ravitoime puudumine.

Seega ei ole tõestatud nende ravimite bioekvivalentsus, mille kas juba olemasolev müügiluba või praegu menetletav müügiloa taotlus põhineb Semleris saadud andmetel, ning nende kasulikkuse ja riski suhet ei saa pidada positiivseks, sest välistatud ei ole ohutuse/talutavuse või efektiivsuse probleemide võimalus.

Semler uuris ja analüüsis uuringuid, mida käsitles FDA kontrollkäik, ning otsis ka sarnaseid anomaaliaid ja mustreid teistest uuringutest, kuid ei leidnud kindlaid tõendeid andmete manipuleerimise, asendamise või vähendamise kohta. FDA ja WHO kontrollkäikudel leitud probleemide lahendamiseks on pakutud või juba võetud mitmeid korrigeerivaid ja ennetavaid meetmeid.

Samas ei saa FDA ja WHO kontrollkäikude järel võetud meetmeid tagasiulatavalt parandada kvaliteedisüsteemi vigu, mida täheldati kummalgi kontrollkäigul. Seega tuleb käesoleva menetluse ravimite bioekvivalentsus tõestada muude andmetega.

Nende ravimite kohta, mille korral puuduvad Euroopa Liidu võrdlusravimiga bioekvivalentsust tõestavad muud andmed, esitasid müügilubade hoidjad/taotlejad järgmised põhiargumendid.

- Konkreetsete uuringute andmete kordusanalüüs ja kontroll ei tuvastanud kõrvalekaldeid. Arvestades kontrollitud kohtade kvaliteedijuhtimissüsteemi puudusi, ei muuda müügilubade hoidjate tehtud üksikuuringute tulemused ja andmeterviklikkuse kontrollimine ettevõttes Semler Research Center tehtud bioekvivalentsusuuringuid müügiloa taotluse põhjendamiseks vastuvõetavateks.
- Mõnel juhul juhtisid müügilubade hoidjad tähelepanu sellele, et ainult uuringu teatud osad toimusid Semleris ning ülejäänud mujal. See ei muuda asjaolu, et Semleris saadud mis tahes andmeid peetakse ebausaldusväärseiks ja seega ei saa neid andmeid kasutada bioekvivalentsuse tõendamiseks.
- Menetluse konkreetsete ravimite ravimiohutuse andmed ei osuta probleemidele, mida võiks seostada bioekvivalentsuse puudumisega, näiteks väiksem efektiivsus, ohutus või talutavus. Samas ei pruugi ravimiohutuse järelevalve tuvastada efektiivsuse, ohutuse või talutavuse signaali, mistõttu on inimravimite komitee arvamisel, et ravimiohutuse järelevalve signaali puudumine ei taga piisavalt, et järeldada positiivset kasulikkuse ja riski suhet, kuivõrd ei ole tõendatud bioekvivalentsust Euroopa Liidu võrdlusravimiga.
- Mõnel juhul märgiti, et teatud toimeaineid sisaldavate ravimite korral saab kasutada bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumist. Samas ei esitanud müügilubade hoidjad/taotlejad bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise ametlikku taotlust ega vajalikke üksikasjalikke andmeid.
- Mõne ravimi kohta võivad olla olemas muude kui Euroopa Liidu võrdlusravimitega bioekvivalentsuse andmed. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 alusel ei ole need andmed vastuvõetavad asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski positiivse suhte toetamiseks ning nendega ei saa asendada nõuet tõendada asjaomase ravimi ja Euroopa Liidu sobiva võrdlusravimi bioekvivalentsus.

Abakaviiri/lamivudiini sisaldavate ravimite ja Euroopa Liidu võrdlusravimi bioekvivalentsuse tõendamiseks esitati muud andmed. Olles hinnanud esitatud muid andmeid, soovib inimravimite komitee säilitada abakaviiri/lamivudiini sisaldavate ravimite (IA lisa) müügiloa ning järeldab, et

seoses abakaviiri/lamivudiini sisaldate ravimite müügilubade taotlustega on muude andmetega tõendatud nende ravimite bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga.

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 tõestada ning seega ei saa pidada nende ravimite kasulikkuse ja riski suhet positiivseks. Seega soovib inimravimite komitee peatada kõigi ülejäänud käesoleva esildismenetluse ravimite müügiload (IB lisa), sest bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimitega ei ole tõendatud. Sel põhjusel soovib komitee need müügiload (IB lisa) peatada, välja arvatud juhul, kui asjakohased riiklikud pädevad asutused peavad ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks. Asjaomased liikmesriigid võivad kriitilise tähtsusega ravimiks peetava ravimi müügiloa peatamise edasi lükata kuni 24 kuuks alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriigid ei pea ravimit selle aja jooksul enam kriitiliseks, peatatakse asjaomane müügiluba.

Nende meditsiinivahendite kohta, mida liikmesriigid peavad kriitilise tähtsusega ravimiteks, esitavad müügiloa hoidjad Euroopa Liidu võrdlusravimiga bioekvivalentsuse uuringu 12 kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Liikmesriigid võivad pidada IB lisa loetletud ravimit kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib olla rahuldamata, arvestades sobiva muu ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis ja, kui asjakohane, ravitava haiguse olemust.

Kõigi teiste müügilubade taotluste suhtes (IB lisa) on inimravimite komitee arvamisel, et taotlejad ei esitanud teavet, millega tõestada 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 Indias Bangalore'is asuvas ettevõttes Semler, direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetlusega;
- komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed ja müügiloa hoidjate/taotlejate esitatud teabe ning ettevõtte Semler Research Centre Private Ltd. esitatud teabe;
- komitee järeldas, et andmed, mis toetavad müügilube / müügilubade taotlusi, on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne järgmistel juhtudel:
 - müügiloaga ravimid ja müügilubade taotlused, mille kohta esitati muid bioekvivalentsuse andmeid või põhjendusi, kuid mis olid komitee arvates ebapiisavad, et tõestada bioekvivalentsust Euroopa Liidu võrdlusravimiga (IB lisa);
 - müügiloaga ravimid ja müügilubade taotlused, mille kohta ei esitatud muid bioekvivalentsuse andmeid ega põhjendusi (IB lisa);
- komitee järeldas, et IA lisa nimetatud müügilubade ja müügilubade taotluste kohta oli olemas muid andmeid, et tõestada bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga.

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

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

Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused on III lisas.

Euroopa Liidu iga liikmesriik võib pidada mõnda neist ravimitest kriitilise tähtsusega ravimiks hinnangu alusel, et ravivajadus võib olla rahuldamata, arvestades sobiva muu ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis 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.

- b. Müügiloa taotlused, mille kohta ei esitatud bioekvivalentsusandmeid ega põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõestada bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga (IB lisa), 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 müügiloa, mille bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga on tõestatud (IA lisa), sest nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.
- d. Ravimid, mille müügiloa taotluses on bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga tõestatud, on loetletud IA lisas.