

II lisa

Teaduslikud järeldused ning müügilubade säilitamise ja peatamise soovituste alused

Teaduslikud järeldused

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Prantsusmaa ravimiamet (ANSM) viis 19.–23. mail 2014 läbi kontrolli (viitenumber GCP-141001-FR) ettevõttes GVK Biosciences Private Limited, asukohaga Swarna Jayanthi ärikeskus, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India. Käesolevas aruandes viidatakse ettevõttele GVK Biosciences Private Limited/Clinogent edaspidi nimega „GVK Bio”.

Prantsusmaa 2. juuli 2014. aasta kontrolliaruandes, millele GVK Bio vastas 18. juulil 2014, ning 21. juulil 2014 väljastatud lõplikus kontrolliaruandes teatatakse järgmistest tulemustest: kõigis Prantsusmaa ravimiameti kontrollitud üheksas uuringus tuvastati elektrokardiogrammide (EKG) andmetega manipuleerimine. Need andmemanipulatsioonid seavad kahtluse alla kõnealuse üheksa kliinilise uuringu kõigi teiste kliiniliste andmete usaldatavuse. Prantsusmaa ravimiamet leidis seetõttu, et need uuringud ei vasta heale kliinilisele tavale ega ole müügiloa taotluste toetamiseks usaldusväärsed. Andmetega manipuleerimine toimus vähemalt 2008. aasta juulist kuni 2013. aastani. EKG andmetega manipuleerimise süstemaatilisus, pikk aeg, mille jooksul seda tehti, ja seotud töötajate arv osutavad olulistele puudustele ettevõtte GVK Bio Hyderabad kliinikus kasutatavas kvaliteedijuhtimissüsteemis. Need faktid näitavad ka, et GVK Bio töötajatel puudub head kliinilist tava käsitlev koolitus, teadlikkus ja arusaamine, kui oluline on andmete terviklikkus ja millised on nende tegevuse võimalikud tagajärjed, samuti seda, et uurijatel puudus ülevaade kliiniliste uuringutega seotud tegevusest.

Tuvastatud puuduste tõsidus ja hea kliinilise tava rikkumine GVK Bio Hyderabad kliinikus seab kahtluse alla kontrollitud ettevõttes ajavahemikul 2008–2014 läbiviidud uuringute usaldusväärsuse, aga ka kõigi teiste enne 2008. aastat tehtud bioekvivalentsusuuringute kliinilise osa usaldusväärsuse.

Euroopa Komisjon algatas 4. augustil 2014 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse. Inimravimite komiteel paluti hinnata nende leidude võimalikku mõju kontrollikohas läbiviidud kliinilist tegevust sisaldavate uuringute alusel heakskiidetud ravimite kasulikkuse ja riski suhtele. Asjaomaste ravimite nimekiri on I lisas.

Arutelu

Menetlus algas 25. septembril 2014. Inimravimite komitee 2014. aasta septembri täiskogu istungil võttis komitee vastu kliiniliste uuringute organisatsioonile esitatavate küsimuste loetelu, et selgitada, kas kontrolli järeldused tuleks piirata ajavahemikuga 2008–2014, konkreetsete kliiniliste uuringutega ja/või Hyderabad kliiniku konkreetse kliinilise tegevusega.

2014. aasta novembri koosolekul, kui ettevõtte GVK Biosciences oli esitanud vastused ja andnud 22. oktoobril 2014 inimravimite komitees küsimuse kohta teavet, otsustas inimravimite komitee, et GVK Biosciences Pvt. Ltd. (GVK Bio) ei esitanud tõendeid, mis kinnitaksid, et probleem piirdub teatud ajavahemikuga või konkreetsete kliiniliste uuringute või konkreetsete isikute ja kliinilise tegevusega. Inimravimite komitee tegi seetõttu järelduse, et kõiki bioekvivalentsusuuringuid, mis hõlmavad kliinilist tegevust, mis viidi läbi GVK Bio käitises Hyderabadis Indias alates ajast, mil GVK Bio selle tegevusega 2004. aastal alustas, peetakse asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhte toetamisel ebausaldusväärseks. Seetõttu otsustas inimravimite komitee laiendada läbivaatamise kohaldamisala, lisades ka ajavahemikul 2004–2008 tehtud uuringud. Vastu võeti müügiloa hoidjatele suunatud küsimuste loetelu, milles neil palutakse esitada teave, et tõestada vajaduse korral nende ravimite bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga.

Pärast seda, kui müügiloa hoidjad olid esitanud oma vastused, ning võttes asjakohaselt arvesse iga müügiloa hoidja vastuseid, jagati esitatud argumendid ja andmed kolme kategooriasse.

- 1. kategooria: ei esitatud uut bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise taotlust või andmeid, et määrata kindlaks ravimi bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga (v.a bioekvivalentsusuuringud, mis viidi läbi GVK Bio asukohas Hyderabadis)
- 2. kategooria: esitati uus bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise taotlus.
- 3. kategooria: esitati uus uuring bioekvivalentsuse kohta ELi võrdlusravimiga

Eeltoodu üle arutleti inimravimite komitee 2014. aasta detsembri täiskogu istungil, kus inimravimite komitee kinnitas eespool esitatud klassifikatsiooni.

Kõigi käesoleva menetluse raames läbivaadatud ravimitega seotud kaalutlused

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 ravimi biosaadavus oleks suurem kui võrdlusravimi biosaadavus, põhjustaks see patsientide kavatsust suurema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda kõrvaltoimete esinemissageduse või raskuse suurenemine. Kui ravimi biosaadavus oleks väiksem kui võrdlusravimi biosaadavus, põhjustaks see patsientide kavatsust väiksema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda ravi efektiivsuse vähenemine, hilinemine või isegi ravitoime puudumine.

Eelöeldut arvesse võttes ei ole kindlaks määrata bioekvivalentsusega ravimi kasulikkuse ja riski suhe positiivne, sest ei ole võimalik välistada, et võivad tekkida ohutus-, taluvus- või efektiivsusprobleemid.

Lisaks esitatud uuringutele on mõni müügiloa hoidja rõhutanud, et ettevõtte GVK Biosciences Pvt. Ltd. käitises Hyderabadis Indias on viidud läbi mõningaid positiivse tulemusega auditeid ja kontrole, ning väitnud, et seda arvesse võttes võib pidada seal läbiviidud bioekvivalentsusuuringuid müügiloa andmise toetamiseks piisavalt usaldusväärseks. Arvestades aga Prantsusmaa ravimiameti 2014. aasta mai kontrolli käigus tuvastatud hea kliinilise tavaga seotud leidude laadi, raskust ja ulatust, ei tõesta need argumendid, et nimetatud uuringuid võiks pidada usaldusväärseks. Tegelikult ei anna ükski nimetatud audititest ja kontrollidest, sealhulgas need, mis tehti käitises pärast Prantsusmaa ravimiameti kontrolli käigus hea kliinilise tavaga seotud leide, piisavalt kinnitust, sest on võimalik, et nende käigus ei tuvastatud hea kliinilise tava raskeid rikkumisi, kuigi need olid olemas. Seega ei saa inimravimite komitee põhjendatud kahtlusest välistada, et hea kliinilise tava olulised rikkumised käitises on nimetatud uuringuid mõjutanud. Seetõttu on inimravimite komitee seisukohal, et uuringud ei ole bioekvivalentsuse kindlaksmääramiseks ELi võrdlusravimi suhtes usaldusväärsed.

Tulemuste usaldusväärsust ja müügiloa hoidjate tehtud andmete terviklikkuse kontrole ei peetud piisavaks, et määrata GVK Bio Hyderabadis käitises läbiviidud uuringute alusel kindlaks bioekvivalentsus, ja seepärast ei leitud, et need oleksid müügiloa andmiseks vastuvõetav alus.

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 taluvus. Inimravimite komitee on siiski seisukohal, et asjaolu, et ei ole tuvastatud ravimiohutuse järelevalve signaale, ei anna piisavat kindlust, sest ei ole kindlaks tehtud, et ravimiohutuse järelevalvega seotud tegevus on selliste signaalide tuvastamiseks sobivalt kavandatud.

Mõni müügiloa hoidja esitas muid kui ELi võrdlusravimeid kasutades saadud bioekvivalentsusandmete tulemused. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohaselt tuleb bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga tõestada ja seetõttu ei leita, et eespool nimetatud uuringud täidaksid artikli 10 kriteeriume.

Mõni müügiloo hoidja esitas lahendamata, hea kliinilise tavaga seotud kriitiliste leidudega uuringust pärit bioekvivalentsusandmed. Inimravimite komitee tegi järelduse, et hea kliinilise tava kriitilised leiud ei võimalda pidada neid uuringuid usaldusväärseks, et määrata kindlaks bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga.

1. kategooria ravimid

Kategooria hõlmab ravimeid, mille kohta müügiloo hoidjad ei ole esitanud bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise taotlust või mujal kui GVK Biosciences Pvt. Ltd. käitises Hyderabadis Indias läbiviidud ravimi bioekvivalentsusuuringut ELi võrdlusravimi suhtes või mille kohta müügiloo hoidjad ei ole vastust esitanud. Siiski esitasid paljud müügiloo hoidjad seoses ravimite kasulikkuse ja riski suhtega mitmesuguseid avaldusi, nagu on eelmises punktis kirjeldatud. Neid avaldusi hinnati hoolikalt.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee, et kuna bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga ei ole tõestatud, ei ole võimalik kindlaks teha asjaomase 1. kategooria ravimi efektiivsust ja ohutust ning seega ei saa kasulikkuse ja riski suhet pidada positiivseks.

2. kategooria ravimid

See kategooria hõlmab ravimeid, mille kohta müügiloo hoidjad on esitanud bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise taotluse (st nad väidavad, et on täidetud bioloogiliste ravimite klassifitseerimise süsteemi põhise bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise kriteeriumid, nagu on kirjeldatud ELi võrdlusravimiga bioekvivalentsuse tõestamiseks bioekvivalentsuse uurimist käsitleva suunise (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III lisas.

Inimravimite komitee leiab, et taotlus on vastuvõetav levotiratsetaami, levotsetirisiini ja metoklopramiidi sisaldavate IA lisa ravimite puhul. Seega on bioekvivalentsus tõestatud ja nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe jätkuvalt positiivne. Inimravimite komitee soovib seetõttu asjaomased müügiload säilitada.

2. kategooria ülejäänud ravimite (st donepesiili sisaldavad IB lisa ravimid) puhul tõstatati järgmised probleemid, mis takistavad kinnitامast ravimi bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga:

- ei saa välistada suus dispergeeruva ravimi imendumist suuõõne kaudu;
- koostise erinevused – katseravim sisaldab olulisi abiaineid, mis võivad mõjutada ravimi farmakokineetilist profiili (imendumine).

Et bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga ei ole tõestatud, ei ole võimalik kinnitada kõnealuste ravimite efektiivsust ja ohutust ning seega ei saa kasulikkuse ja riski suhet pidada positiivseks. Inimravimite komitee soovib seetõttu asjaomased müügiload peatada.

3. kategooria ravimid

See kategooria hõlmab ravimeid, mille kohta müügiloa hoidjad on esitanud muudest kui GVK Biosciences Pvt. Ltd. käitises Hyderabadis Indias ELi võrdlusravimi suhtes läbiviidud bioekvivalentsusuuringutest saadud andmeid.

Seoses järgmiste 3. kategooria ravimitega (bendroflumetiasiidi, bosentaani, feksofenadiini, lansoprasooli, nebivolooli ja venlafaksiini sisaldavad IA lisa ravimid) on inimravimite komitee arvamusel, et esitatud uuringute tulemused kinnitavad bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga. Seetõttu on nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe jätkuvalt positiivne. Inimravimite komitee soovib seetõttu asjaomased müügiloa säilitada.

3. kategooria ülejäänud ravimite puhul (st klindamütsiini, esomeprasooli, fenoksümetüülpenitsilliini, trimetasidiini sisaldavad IB lisa ravimid) on probleemid, mis takistavad kinnitamast ravimi bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga, järgmised:

- loa saanud (turustatava) ravimi uuringu katseravimi identiteet ei ole selge;
- puudub bioekvivalentsusuuringu täielik aruanne, esitatud on ainult uuringu kokkuvõte;
- võrdlusravim ei ole ELis lubatud;
- puudub toimeainet modifitseeritult vabastava ravimi püsikontsentratsiooni uuring;
- puudub toimeainet modifitseeritult vabastava ravimi ühekordse annuse uuring;
- esitatud on ainult katseuuringu kokkuvõte;
- katseravim oli uuringu ajal aegunud;
- puudub täielik bioanalüütiline aruanne;
- väiksema tugevusega ravimi bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumine ei ole vastuvõetav, sest ei ole esitatud bioekvivalentsuse suunise kohast võrdlevat lahustuvust.

Edasises hindamises märkis inimravimite komitee, et pravastatiini sisaldavad ravimid tuleb käesolevast menetlusest välja jätta, sest need ei kuulu selle kohaldamisalasse.

Kasulikkuse ja riski suhe

Võttes arvesse Prantsusmaa ravimiameti kontrolliaruannet, olemasolevaid andmeid ja kõiki müügiloa hoidjate vastustes esitatud argumente, otsustas inimravimite komitee oma 2015. aasta jaanuari täiskogu istungil, et kuna bioekvivalentsus EL võrdlusravimiga ei ole tõestatud, ei ole võimalik kindlaks teha asjaomase ravimi efektiivsust, ohutust ja taluvust.

Kui bioekvivalentsus ei ole kindlaks tehtud, ei saa võrdlusravimi põhjal teha üldistusi geneerilise ravimi efektiivsuse, ohutuse ja taluvuse kohta, sest kahe ravimi toimeaine biosaadavus võib erineda. Kui ravimi biosaadavus oleks suurem kui võrdlusravimi biosaadavus, põhjustaks see patsientide kavatsetust suurema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda kõrvaltoimete esinemissageduse või raskuse suurenemine. Kui ravimi biosaadavus oleks väiksem kui võrdlusravimi biosaadavus, põhjustaks see patsientide kavatsetust väiksema kokkupuute toimeainega, millega võib kaasneda ravi efektiivsuse vähenemine, hilinemine või isegi ravitoime puudumine. Arvestades ebakindlust ja sellest tulenevaid võimalikke efektiivsuse-, ohutus- ja taluvusprobleeme, ei ole asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Müügilooma hoidjate asjakohaste vastuste hindamise põhjal ja võttes nõuetekohaselt arvesse kõiki müügilooma hoidjate argumente, võttis inimravimite komitee vastu järgmised järeldused.

- Seoses ravimitega (IA lisa), mille kohta esitati muud bioekvivalentsusuuringud kui GVK Bio Hyderabadis tehtud uuring(ud) või väidetakse, et ravimid vastavad bioloogiliste ravimite klassifitseerimise süsteemil põhineva bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise kriteeriumidele, nagu on kirjeldatud bioekvivalentsusuuringute suunise (CHMP/EWP/QWP/1401/98) III lisas, ning mida inimravimite komitee hindas ja pidas positiivseks (st bendroflumetiasiidi, bosentaani, feksfenadiini, lansoprasooli, levetiratsetaami, levotsetirisiini, metoklopramiidi, nebivolooli ja venlafaksiini sisaldavad ravimid), on inimravimite komitee arvamisel, et bioekvivalentsus on tõestatud.

IA lisa ravimite kasulikkuse ja riski suhe on jätkuvalt positiivne ja seetõttu soovitab inimravimite komitee asjaomased müügiloomad säilitada.

- Seoses ravimitega (IB lisa), mille bioekvivalentsusandmeid ei esitatud või mille kohta esitatud andmeid pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et toetada asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski positiivset suhet, on inimravimite komitee arvamisel, et bioekvivalentsus ELis heakskiidetud võrdlusravimiga ei ole tõestatud, ning tegi seetõttu järelduse, et müügilooma toetavad andmed on ebatäpsed ning asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel positiivne.

Seetõttu soovitab komitee need müügiloomad (IB lisa) peatada, välja arvatud juhul, kui vastavad riikide pädevad asutused peavad ravimit väga oluliseks. Asjaomane liikmesriik (asjaomased liikmesriigid) võib (võivad) väga oluliseks peetava ravimi müügilooma (müügiloomade) peatamise edasi lükata ajaks, mis ei tohi olla pikem kui 24 kuud alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriik (liikmesriigid) ei pea ravimit selle aja jooksul enam oluliseks, kohaldatakse asjaomase müügilooma suhtes peatamist.

Nende ravimite kohta, mida liikmesriigid peavad olulise tähtsusega ravimiks, esitavad müügilooma hoidjad ELi võrdlusravimi suhtes bioekvivalentsuse kindlakstegemise uuringu 12 kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Liikmesriik (liikmesriigid) võib (võivad) pidada IB lisas loetletud ravimit oluliseks võimaliku rahuldamata ravivajaduse hindamise alusel, arvestades sobiva alternatiivse ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis (asjaomastes liikmesriikides) ja vajaduse korral ravitava haiguse iseloomu.

Seoses müügiloomade peatamise soovitusel otsustas inimravimite komitee, et peatamise võib lõpetada, kui bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on tõestatud ELi võrdlusravimi suhtes läbiviidud bioekvivalentsusuuringu põhjal.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast arvamuse vastuvõtmist inimravimite komitee 2015. aasta jaanuaris toimunud koosolekul saadi järgmistelt müügiloo hoidjatelt taasläbivaatamise taotlus:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma ja Labesfal Genéricos (alendronaat);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG ja Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (irbesartaanhüdroklorotiasiid ja irbesartaan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd ja betapharm Arzneimittel GmbH (dipüridamool ja levetiratsetaam);
4. Neo Balkanika (nebivolool);
5. Genericon Pharma Austria (nebivolool).

Taasläbivaatamise taotluse toetuseks esitasid müügiloo hoidjad põhjendused, et nende peatatud müügiloo ravimite kasulikkuse ja riski suhe on positiivne. Inimravimite komitee võttis esitatud põhjendusi arvesse ja hindas neid.

Inimravimite komitee järeldused müügiloo hoidja põhjendustes tõstatatud küsimuste kohta on esitatud allpool.

- **Alendronaadi taasläbivaatamise taotlus**

Alendronaatravi tähtsus patsientide jaoks. Müügiloo hoidjad toonitavad alendronaatravi tähtsust patsientide jaoks ja ravimi jätkuva kättesaadavuse tähtsust rahvatervise kaitsel.

Tõdetakse, et alendronaat on tähtis menopausijärgse osteoporoosi ravis. Peatatud müügilubadega ravimite asemel võib aga määrata muid geneerilisi või uuenduslikke ravimeid. Lisaks viidatakse inimravimite komitee arvamusele, milles komitee teatas, et liikmesriigid võivad pidada ravimeid oluliseks võimaliku rahuldamata ravivajaduse hindamise alusel, arvestades sobiva alternatiivse ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis (asjaomastes liikmesriikides) ja vajaduse korral ravitava haiguse iseloomu. Kui liikmesriikide asjaomased pädevad asutused leiavad nende kriteeriumide alusel, et ravim on oluline, võidakse asjaomase müügiloo (asjaomaste müügilubade) peatamine edasi lükata perioodiks, mille jooksul ravimit peetakse oluliseks (periood, mis ei tohi olla pikem kui 24 kuud alates Euroopa Komisjoni otsusest).

Inimravimite komitee on arvamusel, et see argument ei asenda vajadust tõestada bioekvivalentsust ELis heakskiidetud võrdlusravimiga, et teha otsus asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhte kohta.

Ettevõtte GVK Bio ei viinud läbi uuringu kõiki faase. Esialgse taotluse esitamiseks viis müügiloo hoidja läbi bioekvivalentsusuuringu, milles võrreldi selle katseravimi Alendronate Sodium 70 mg tablette Euroopa uuendusliku ravimi Fosamax 70 mg tablettidega tervetel täiskasvanud meespatsientidel tühja kõhuga manustamise tingimustes. GVK Bio viis läbi uuringu kliinilise faasi; uuringu bioanalüütilised, farmakokineetilised ja statistilised faasid viis läbi teine kliiniliste uuringute organisatsioon.

Uuringu läbiviimise kliinilises käitises tuvastati murettekitavaid leide ja arvestades tuvastatud puudujääkide tõsidust, peab inimravimite komitee kliinilises käitises saadud andmeid ebausaldusväärseks. Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et plasmaproovide analüüsimine teises kliiniliste uuringute organisatsioonis ei suurenda saadud andmete usaldusväärsust.

Inimravimite komitee on arvamusel, et müügiloo hoidjate eespool esitatud argument ei asenda vajadust tõestada bioekvivalentsust ELis heakskiidetud võrdlusravimiga, et teha järeldus asjaomaste ravimite positiivse kasulikkuse ja riski suhte kohta, ning seetõttu tuleb see tagasi lükata.

Uute teaduslike andmete esitamine. Müügiloo hoidjad teatasid inimravimite komiteele, et nad on alustanud uue bioekvivalentsusuuringu ettevalmistamist. See võeti teadmiseks, et aga kõnealuse bioekvivalentsusuuringu kohta ei ole artikli 31 kohase menetluse raames andmeid esitatud, ei võetud seda läbivaatamises arvesse.

Seetõttu tuleb müügiloo hoidjal ikkagi tõestada bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga, et teha otsus ravimi kasulikkuse ja riski positiivse suhte kohta.

Turustamisjärgne kogemus. Müügiloo hoidja väidab, et tal on alendroonhapet sisaldavate ravimvormide valdkonnas peaaegu seitsmeaastane turustamisjärgne kogemus.

Inimravimite komitee märkis, et pädevatele asutustele teatatud ravimiohutuse järelevalve andmed ei osuta probleemidele, mida võiks seostada bioekvivalentsuse puudumisega, näiteks vähenenud efektiivsus või väiksem ohutus ja taluvus. Samas leiab inimravimite komitee, et on tõenäoline, et ravimiohutuse järelevalve alase tegevusega ei ole suudetud tuvastada efektiivsus- või ohutus- või taluvussignaale, ning ravimiohutuse järelevalve signaalide puudumine ei luba teha piisava kindlusega järeldust kasulikkuse ja riski positiivse suhte kohta, kui puudub tõestus bioekvivalentsuse kohta ELi võrdlusravimiga.

Viimaseks märgitakse, et geneerilise ravimi bioekvivalentsus tuleb tõestada kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 10 ja bioekvivalentsuse uurimise suunises sätestatud kriteeriumidega.

Nimetatud põhjustel ei saa bioekvivalentsuse tõendite puudumist asendada turustamisjärgse kogemuse andmetega.

- **Irbesartaani ja irbesartaanhüdroklorotiasiidi taasläbivaatamise taotlus**

Irbesartaani tõestatud bioekvivalentsus ja muu kui ELi riskijuhtimiskava. Seoses irbesartaani 75, 150 ja 300 mg tablettide ELi müügiloo hoidja toimikuga on läbi viidud järgmine bioekvivalentsusuuring: irbesartaani õhukese polümeerkattega tablettide bioekvivalentsusuuring, kus 300 mg tugevusega ravimvormi võrreldi ELi võrdlusravimi APROVEL 300 mg õhukese polümeerkattega tablettidega. Seejärel viidi Austraalia geneeriliste ravimite toimiku esitamiseks läbi bioekvivalentsusuuring, milles võrreldi irbesartaani õhukese polümeerkattega 300 mg tablette Austraalia turult pärit Austraalia võrdlusravimi AVAPRO 300 mg õhukese polümeerkattega tablettidega.

Müügiloo hoidja väidab, et Austraalia uuringus saadud andmed kehtivad ka ELi kohta. Lisaks väidab müügiloo hoidja, et direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 10 on tõlgendamisruumi, ja selles ei mainita konkreetselt, et kasutama peaks ELi võrdlusravimit. Müügiloo hoidja sõnul mainitakse seda ainult bioekvivalentsuse uurimise suunises. Viimaseks teatab müügiloo hoidja, et bioekvivalentsusuuringu kordamine kinnitaks seda, mida müügiloo hoidja juba teab, st et irbesartaani katseravim on bioekvivalentne ELi võrdlusravimiga. Seega puutuksid vabatahtlikud ravimiga tarbetult kokku, mis ei ole eetilise seisukohast vastuvõetav.

Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 alusel heakskiidetud geneeriliste ravimite puhul on eeltingimuseks bioekvivalentsuse tõestamine võrdlusravimi suhtes. Kõnealune võrdlusravim peab olema ELis heaks kiidetud artiklis 6 kirjeldatud ELi menetluste alusel ja kooskõlas nimetatud direktiivi artiklis 8 määratletud ELi nõuetega.

Ilma et see piiraks eespool nimetatud nõuet, vaatas inimravimite komitee läbi müügiloo hoidjate argumentid ja oli teaduslikust vaatenurgast seisukohal, et esitatud andmed ei tõesta Austraalia ja ELi võrdlusravimite identsust (nt puuduvad andmed tootmisrajatiste ja koostisainete koguste kohta).

Esitatud uuring ei tõesta bioekvivalentsust ELis heakskiidetud võrdlusravimiga. Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamisel, et müügiloo hoidjate esitatud andmed ei ole sobivad ravimi kasulikkuse ja riski positiivse suhte toetamiseks.

Irbesartaanhüdroklorotiasiidi tõestatud bioekvivalentsus ja muu kui ELi riskijuhtimiskava. Seoses irbesartaani/hüdroklorotiasiidi 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg ja 300 mg/25 mg ELi müügiloa hoidja toimikuga on läbi viidud järgmine bioekvivalentsusuuring: irbesartaan + hüdroklorotiasiid õhukese polümeerkattega tablettide bioekvivalentsusuuring, kus 300/25 mg tugevusega ravimvormi võrreldi ELi võrdlusravimi COAPROVEL 300/25 mg õhukese polümeerkattega tablettidega. Seejärel viidi Austraalia geneeriliste ravimite toimiku esitamiseks läbi bioekvivalentsusuuring, milles võrreldi Alembici irbesartaanhüdroklorotiasiidi õhukese polümeerkattega 300mg/25 mg tablette Austraalia turult pärit Austraalia võrdlusravimi AVAPRO HCT 300 mg õhukese polümeerkattega tablettidega.

Eespool irbesartaani kohta esitatud argumentide põhjal väidab müügiloa hoidja, et Austraalia uuringus saadud andmed kehtivad ka ELi kohta. Pärast müügiloa hoidjate argumentide kaalumist kinnitab inimravimite komitee oma arvamust ja teeb järelduse, et müügiloa hoidjate esitatud andmed ei ole sobivad ravimi kasulikkuse ja riski positiivse suhte toetamiseks.

- **Levetiratsetaami ja dipüridamooli taasläbivaatamise taotlus**

Uued teaduslikud andmed. Müügiloa hoidjad on esitanud bioekvivalentsusuuringu nõudest loobumise taotluse levetiratsetaami kohta ja uue bioekvivalentsusuuringu dipüridamooli kohta. Müügiloa hoidjad ei esitanud eespool nimetatud teaduslikke andmeid enne esialgse arvamuse vastuvõtmist.

Nagu on märgitud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõike 1 neljandas lõigus ja direktiivi 2001/83/EÜ artikli 32 lõike 4 kolmandas lõigus, võib läbivaatamismenetluses „käsitleda ainult neid arvamuse punkte, mille taotleja [/ müügiloa hoidja] on algselt teatavaks teinud, ja see võib toetuda üksnes sellistele teaduslikele andmetele, mis olid olemas ajal, mil komitee võttis vastu oma esialgse arvamuse.” Seega ei saa taasläbivaatamise menetluses neid teaduslikke andmeid arvesse võtta.

GVK Bio Hyderabad käitise varasemad positiivsed kontrolli- ja audititulemused. Müügiloa hoidjad väidavad, et kuna hea kliinilise tava auditis, mille raviamet (MHRA) tegi käitises läbiviidud uuringu kohta, ei tuvastatud hea kliinilise tava olulisi ega suuri rikkumisi, ei ole põhjendatud inimravimite komitee järeldused, et GVK Bio käitises läbiviidud uuringud ei ole bioekvivalentsuse tõestamiseks usaldusväärsed. Lisaks märgivad müügiloa hoidjad, et nad võtavad teadmiseks arvamuse GVK Bio klientide läbiviidud hea kliinilise tava auditite kohta (milles viidati, et need auditid ei vasta nõuetele, sest need ei tuvastanud hea kliinilise tava raskeid rikkumisi GVK Bio käitises). Müügiloa hoidjad väidavad, et see üldistus on põhjendatud ainult juhul, kui esitatakse tõendid, et individuaalseid auditid ei viidud läbi nõuetekohase standardi alusel, aga selliseid tõendeid ei ole esitatud.

Inimravimite komitee mõonab, et GVK Bio Hyderabad käitises viisid GVK kliendid pika aja jooksul läbi mitu auditit ja pädevad asutused tegid mitu kontrolli, avastamata olulisi tõendeid. Inimravimite komitee on aga arvamusel, et Prantsusmaa raviameti 2014. aastal leitud tõendid on olulised uuringute usaldusväärsusele avalduva mõju poolest.

Müügiloa hoidjate andmetervikluse tulemusi ja kontrolle ei peetud piisavaks, et lükata ümber Prantsusmaa raviameti GVK Bio Hyderabad käitises tehtud kontrolli tulemused.

Pealegi järgivad reguleerivad asutused kontrollide tegemisel valimiprotsessi, kus konkreetse tegevuse spetsiifilisi osi vaadeldakse üksikasjalikult, et teha kindlaks, kas tegevus vastab kõigile asjakohastele suunistele ja eeskirjadele. See tähendab, et konkreetse kontrolli positiivne tulemus ei taga, et kõik protsessid toimuvad nõuetekohaselt ja vastavad heale kliinilisele tavale. Samuti ei lase see eirata eelmiste kontrollide tulemusi.

Viimaseks otsustas inimravimite komitee, et GVK Bio ei esitanud tõendeid, mis näitaksid, et probleem piirneb kindla ajavahemiku, kindlate kliiniliste uuringute või kindlate üksikisikute ja kliinilise tegevusega. Inimravimite komitee tegi seetõttu järelduse, et kõiki bioekvivalentsusuuringuid, mis hõlmavad kliinilist tegevust, mis viidi läbi ettevõtte GVK Bio käitises Hyderabadis Indias alates ajast,

mil GVK Bio selle tegevusega 2004. aastal alustas, peetakse asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhte toetamisel ebausaldusväärseks.

Seetõttu kinnitab inimravimite komitee, et ei saa täielikult välistada võimalust, et hea kliinilise tava olulised rikkumised käitises on kahjustanud muude käitises läbiviidud bioekvivalentsusuuringute teaduslike andmete terviklikkust, ja seega on need uuringud siiski ebausaldusväärsed. Inimravimite komitee on arvamusel, et neid uuringuid ei saa kasutada selleks, et tõestada bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga, seega ka mitte geneerilise ravimi müügiloo toetamiseks.

- **Neo-Balkanika nebivolooli taasläbivaatamise taotlus**

Müügiloo hoidja väitis, et ei olnud saanud ametlikku teadet ravimi kaasamise kohta artikli 31 kohasesse esildismenetlusse. Seepärast võeti taasläbivaatamise etapis esitatud teavet arvesse, et tagada ettevõttele kaitseõigus.

Neo-Balkanika esitas bioekvivalentsusuuringu (PK-05-035) andmed, mille oli juba esitatud esildismenetluse ajal nebivolooli 5 mg tablettide (sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ja samad tootjad) müügilubade toetuseks. Inimravimite komitee oli seda uuringut juba hinnanud ja järeldanud, et seda võib pidada vastuvõetavaks bioekvivalentsuse tõendiks ning vastavate müügilubade kasulikkuse ja riski suhet võib pidada positiivseks.

Kokkuvõttes kinnitatakse bioekvivalentsust ELi heakskiidetud võrdlusravimiga ja seetõttu võib järeldada, et Neo-Balkanika nebivolooli kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.

- **Genericon Pharma Austria nebivolooli taasläbivaatamise taotlus**

Müügiloo hoidja esitas taasläbivaatamise käigus nebivolooli bioekvivalentsusuuringu andmed. Müügiloo hoidja ei kasutanud õigust esitada eespool nimetatud teaduslikud andmed hindamiseks enne esialgse arvamuse vastuvõtmist.

Nagu on märgitud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõike 1 neljandas lõigus ja direktiivi 2001/83/EÜ artikli 32 lõike 4 kolmandas lõigus, võib läbivaatamismenetluses „käsitleda ainult neid arvamuse punkte, mille taotleja [/ müügiloo hoidja] on algselt teatavaks teinud, ja see võib toetuda üksnes sellistele teaduslikele andmetele, mis olid olemas ajal, mil komitee võttis vastu oma esialgse arvamuse.” Seega ei saa taasläbivaatamise menetluses neid teaduslikke andmeid arvesse võtta.

- **Taasläbivaatamismenetluse üldine järeldus**

Kõigi olemasolevate andmete, sh esimese hindamismenetluse käigus esitatud teabe ja müügiloo hoidjate esitatud taasläbivaatamise üksikasjalike põhjenduste alusel järeldas inimravimite komitee, et

- Neo-Balkanika nebivolooli kasulikkuse ja riski suhe on positiivne ja seetõttu lisatakse Neo-Balkanika nebivolool nende ravimite loetellu, mille müügiluba soovitatakse säilitada,
- ning kinnitas oma eelmist soovist peatada nende ravimite müügiload, mille bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga ei ole tõestatud.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas GVK Bio menetlusega seotud ravimite kohta esitatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildist;

- komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed ja müügiloa hoidjate esitatud teabe, samuti GVK Bio antud teabe;
- komitee arutas müügiloa hoidjate kirjalikult esitatud taasläbivaatamise põhjendusi;
- komitee järeldas kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 116, et juhul, kui ravimite kohta ei esitatud bioekvivalentsusandmeid või põhjendusi või need olid inimravimite komitee hinnangul ebapiisavad, et toetada bioekvivalentsuse kindlakstegemist ELi võrdlusravimi suhtes, on nende ravimite müügilube toetavad andmed ebatäpsed ning nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne (IB lisa);
- komitee otsustas bendroflumetiasiidi, bosentaani, feksofenadiini, lansoprasooli, levetiratsetaami, levotsetirisiini, metoklopramiidi, nebivolooli ja venlafaksiini sisaldavate IA lisa ravimite müügilubade kohta, et heakskiidetud näidustustel on nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe positiivne.

Sel põhjusel soovib 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 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 lisas.

Seetõttu soovib inimravimite komitee ühehäälselt peatada IB lisas esitatud ravimite müügiload.

Iga liikmesriik võib pidada mõnda neist ravimitest olulise tähtsusega ravimiks võimaliku rahuldamata ravivajaduse hindamise alusel, arvestades sobiva alternatiivse ravimi kättesaadavust asjaomases liikmesriigis (asjaomastes liikmesriikides) ja vajaduse korral ravitava haiguse iseloomu.

Kui liikmesriikide asjaomased pädevad asutused leiavad nende kriteeriumide alusel, et ravim on oluline, võidakse asjaomase müügiloa (asjaomaste müügilubade) peatamine edasi lükata perioodiks, mille jooksul ravimit peetakse oluliseks. Nimetatud periood ei tohi olla pikem kui 24 kuud alates Euroopa Komisjoni otsusest. Kui liikmesriik (liikmesriigid) ei pea ravimit selle aja jooksul enam oluliseks, kohaldatakse asjaomase müügiloa (asjaomaste müügilubade) suhtes peatamist.

Nende ravimite kohta, mida liikmesriik (liikmesriigid) peab (peavad) olulise tähtsusega ravimiteks, esitavad müügiloa hoidjad ELi võrdlusravimi suhtes bioekvivalentsuse kindlakstegemise uuringu 12 kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

- b. Säilitada nende ravimite müügiload, mille bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga on tõestatud (IA lisa), sest nende ravimite kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.