

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused

Leflunomide Actavise (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

USA toidu- ja ravimiamet teatas Euroopa Ravimiametile, et kontrollimisel avastati ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) aprillist 2005 kuni juunini 2010 korraldatud bioanalüütilistes uuringutes puudusi. Kontrollimisel tuvastati olulisi üleastumisi ja föderaalseaduste rikkumisi, sh dokumentide võltsimist ja proovidega manipuleerimist. Teisi Cetero Researchi keskusi see ei puudutanud. Euroopa Liidus võib see potentsiaalselt mõjutada mitme ravimi müügiluba. Euroopa Ravimiamet, vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ning inimravimite komitee algatasid menetluse, et tuvastada ja hinnata kõigi selliste ravimite toimeid, mis sisaldavad eelnimetatud ettevõtte poolt kõnealusel ajavahemikul korraldatud uuringuid. 1. augustil 2012 algatas Ühendkuningriik direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise riikliku müügiloa saanud ravimite kohta. Inimravimite komiteel paluti hinnata, kas Cetero Researchi Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) leitud puudused bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel mõjutavad asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhet. Samuti paluti avaldada arvamust, kas nende ravimite müügiload, mille uuringud ja proovide analüüsid korraldas kõnealusel ajaperioodil Cetero Research, tuleks alles jätta, muuta, peatada või tühistada.

Leflunomide Actavis sisaldab leflunomiidi, mis on DMARDide (haigust modifitseerivad reumavimid) rühma kuuluv pürimidiini sünteesi inhibiitor. Selle rühma ravimid on keemiliselt ja farmakoloogiliselt väga heterogeensed. Ravim on näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga täiskasvanute raviks. Ainus oluline bioekvivalentsuse uuring 125-07 viidi mais 2008 läbi ettevõtte Cetero Research keskuses Houstonis. Leflunomide Actavit turustatakse 10 mg, 20 mg ja 100 mg õhukese polümeerkattega tablettidena.

Vastuseks inimravimite komitee küsimustele teatas müügiloa hoidja, et ravimit Leflunomide Actavis ei ole kunagi turustatud ja et see ei ole praegu ühelgi turul kättesaadav. Müügiloa hoidja tegeleb praegu müügilubade tühistamisega kõigis ELi liikmesriikides ega vastanud seetõttu inimravimite komitee küsimustele.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel Cetero Researchi keskuses ilmnenu võimalikud puudujäägid muudavad olulise bioekvivalentsuse uuringu kehtetuks. Arvestades tõsiseid kahtlusi seoses müügiloa toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu 125-07 andmete usaldusväärsuse ja õigsusega ning usaldusväärse bioekvivalentsuse uuringu puudumist, mis oleks spetsiaalselt ette nähtud Leflunomide Actavise ja ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks, ei saanud inimravimite komitee järeldada Leflunomide Actavise bioekvivalentsust. Inimravimite komitee oli arvamusel, et varasemaid bioekvivalentsuse järeldusi on vaja kinnitada bioekvivalentsuse uuringu kordamise teel.

Üldine järeldus ning kasulikkuse ja riski suhe

Et müügiloa hoidja ei esitanud inimravimite komitee küsimustele vastuseks mingeid andmeid, on inimravimite komiteel pärast ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) tehtud kontrolli tõsised kahtlused seoses müügiloa toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu tulemuste usaldusväärsuse ja õigsusega. Sel põhjusel ja et puudub usaldusväärne bioekvivalentsuse uuring, mis oleks spetsiaalselt ette nähtud Leflunomide Actavise ja ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks, ei saa Leflunomide Actavise kasulikkuse ja riski suhet soodsaks pidada.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee müügiload peatada, kuni on kättesaadavad piisavad bioekvivalentsuse andmed.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Leflunomide Actavise kohta direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel algatatud menetlust;
- inimravimite komitee leidis, et olemasolevad andmed tekitavad tõsiseid kahtlusi seoses Leflunomide Actavise ja sarnaste nimetuste ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse andmete usaldusväärsusega, arvestades Cetero Researchi keskuses tehtud kontrolli tulemusi;
- inimravimite komitee on arvamusel, et arvestades bioekvivalentsuse tõenditega seotud tõsiseid kahtlusi, ei saa kinnitada Leflunomide Actavise ning sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhet.

Selle tulemusena soovitas inimravimite komitee Leflunomide Actavise ja sarnaste nimetuste müügiload direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel peatada, sest

- a. kasulikkuse ja riski suhet ei saa pidada soodsaks ja
- b. direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohaselt taotlust toetavaid andmeid ei saa pidada korrektseks.

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused on inimravimite komitee arvamuse III lisas.