

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Austria Föderaalne Tervishoiu Ohutuse Amet (BASG) ja Saksamaa Föderaalne Ravimite ja Meditsiiniseadmete Instituut (BfArM) viisid 14.–17. oktoobril 2019 Indias (Navi Mumbai 400 701) asuvas lepingulises uurimisorganisatsioonis Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. läbi heale kliinilisele tavale vastavuse ühiskontrolli. Kontrollis keskenduti selle lepingulise uurimisorganisatsiooni poolt 2018. ja 2019. aastal läbi viidud aine doksorubitsiin bioekvivalentsuse uuringutele. Kontrolli käigus tehti järgmised olulised tähelepanekud, mis seab selle bioekvivalentsuse uuringu andmete usaldusväärsuse suure kahtluse alla.

- Leiti, et mitme katsealuse vaba doksorubitsiini ja doksorubitsinooli teatatud farmakokineetilised profiilid olid erakordselt sarnased. Kontrolli käigus läbi viidud verifitseerimise alusel oli selge, et selle uuringu proovid ei saanud kogemata vahetusse minna. Profiilide sarnasus oli nii suur, et seda ei olnud võimalik selgitada ja see tekitas suuri kahtlusi selle osas, kas katsealuste teatatud kontsentratsioonid pärinesid nendest.
- Uuringut läbi viiv personal dokumenteeris kontrolli käigus tahtlikult vale toatemperatuuri, et teeselda, et proovide töötlemise ala toatemperatuur jäi lubatud vahemikku.

BASG ja BfArMi kontrollis tehtud tähelepanekute raskus ja ulatus tekitab suuri kahtlusi ettevõtte Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. kvaliteedijuhtimissüsteemi sobilikkuse osas ja selle lepingulise uurimisorganisatsiooni genereeritud andmete üldise usaldusväärsuse osas pärast nende tegevuskoha nimega Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. avamist, mis on esitatud ELis ravimite müügilubade taotluste toetamiseks.

Sel põhjusel algatas Saksamaa (BfArM) 19. veebruaril 2020 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud kahtluste mõju nende toodete kasulikkuse ja riski suhte, millele on ELis müügiluba antud ettevõttes Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. pärast nende tegevuskoha Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. nime all avamist läbi viidud kliiniliste uuringute alusel või millele loa andmise protsess on veel pooleli, ja anda soovitus, kas nende toodete müügiload tuleb alles jätta, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Bioekvivalentsuse mõiste on direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 1 alusel geneeriliste ravimite taotluste puhul fundamentaalse tähtsusega. Bioekvivalentsuse välja selgitamise eesmärk on näidata geneerilise ravimi ja võrdlusravimi bioloogilise ravimi kvaliteedi võrdväärsust, mis võimaldab võrdlusravimiga seotud prekliinilised uuringud ja kliinilised katsed geneerilise ravimiga ühendada.

Kui bioekvivalentsus ei ole tõestatud, ei saa ELi võrdlusravimi põhjal ekstrapoleerida geneerilise ravimi ohutust ja efektiivsust, sest ravimite toimeaine biosaadavus võib erineda. Kui geneerilise ravimi biosaadavus on suurem kui võrdlusravimil, võib see põhjustada patsientide kavatsetust suurema kokkupuute toimeainega, millega võib suureneka 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, hilinemine või isegi ravitoime puudumine.

Võttes arvesse BASG ja BfArMi ühise ettevõttes Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. hea kliinilise tava rakendamise kontrolli tähelepanekute raskust ja ulatust, mis seavad Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. kvaliteedijuhtimissüsteemi sobilikkuse ja selle lepingulise uurimisorganisatsiooni poolt genereeritud ja ELis ravimite müügilubade taotluste toetamiseks esitatud andmete üldise usaldusväärsuse suure kahtluse alla, peetakse kõigi ettevõttes Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. pärast nime Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. all tegutsema hakkamist läbi viidud bioekvivalentsuse uuringute andmeid, mis esitati pädevatele asutustele ravimite ja nende võrdlusravimite bioekvivalentsuse tõendamiseks, ebausaldusväärseteks.

Kuna puuduvad usaldusväärsed andmed, mis tõestaksid bioekvivalentsusest ELi võrdlusravimiga, ei saa ainult ettevõttes Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. genereeritud andmete alusel loa saanud või praegu menetletava müügiloa taotlusega toodete kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks pidada, kuna ei saa välistada ohutuse/talutavuse või tõhususega seotud probleemide võimalust.

Ehkki tunnistatakse, et minevikus India ettevõttes Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. läbi viidud auditite või kontrollide tulemused võisid olla positiivsed, kajastavad BfArMi ja BASG 2019. aasta ühiskontrolli käigus tehtud tähelepanekud hinnanguliselt laiemaid ettevõtte kultuuri ja kvaliteedijuhtimisega seotud probleeme. Need võivad mõjutada kõiki uuringute läbiviimise valdkondi ja on oma iseloomu tõttu kontrolli käigus raskesti tuvastatavad või ei ole tuvastatavad. Ühiskontrolli tähelepanekute iseloomu, raskust ja ulatust arvesse võttes arvatakse, et objektil läbi viidud mis tahes teised kontrollid ei saa nõuetele vastavust piisavalt kinnitada, kuna nende käigus ei pruugitud hea kliinilise tava vastu eksimist ka selle esinemise korral märgata. Seega arvatakse, et need argumendid ei näita, et kõnealuste uuringute tulemusi saab usaldada. Inimravimite komitee ei saa kahtluseta välistada, et objektil esinevad olulised hea kliinilise tava rikkumised ei ole kõnealuseid uuringuid mõjutanud ja on seisukohal, et bioekvivalentsuse tuvastamisel ELi võrdlusravimiga ei saa nendele uuringutele tugineda.

Esitatud on Ameerika Ühendriikides Ameerika Ühendriikide võrdlusravimiga läbi viidud bioekvivalentsuse uuringu tulemused. Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohaselt tuleb bioekvivalentsus tuvastada seoses ELi võrdlusravimiga. Seega ei saa nimetatud bioekvivalentsuse näitamiseks aktsepteerida seesuguse bioekvivalentsuse uuringu tulemusi, milles kasutati ELi-välist võrdlusravimit.

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. Seetõttu soovitas inimravimite komitee peatada kõigile selle menetlusega seotud ravimitele väljastatud müügiload.

Inimravimite komitee on ülaltoodud põhjustel arvamusel, et taotlejad ei esitanud sellesse ülevaatusesse kaasatud müügilubade taotluste osas 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 Navi Mumbais asuvas ettevõttes Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. pärast nende tegevuskoha Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. nime all käivitamist, direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetlusega ;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed ja müügiloa hoidjate/taotlejate esitatud teabe ning ettevõtte Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. esitatud teabe;
- arvas inimravimite komitee, et raudsahharoosile või amoksitsilliinile väljastatud müügilubade toetamiseks esitatud alternatiivsed bioekvivalentsuse alased andmed või põhjendused ei ole seoses ELi võrdlusravimiga bioekvivalentsuse tuvastamiseks piisavad; inimravimite komitee arvas ka, et ükski Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. poolt esitatud uus teave ei muutnud kontrollimismeeskondade tehtud järeldusi;

- inimravimite komitee järeldas, et andmed, mis toetavad müügilube / müügilubade taotlusi, on ebaõiged ning kasulikkuse ja riski suhe ei ole positiivne ühelgi I lisas nimetatud müügiloaga ravimil ega ravimil, millele müügiloa taotlemise protsess on pooleli.
- 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 või põhjendusi või mille kohta esitatud andmeid või põhjendusi pidas inimravimite komitee ebapiisavaks, et tõestada bioekvivalentsus Euroopa Liidu võrdlusravimiga (I 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.
 - 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 (I 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.