



Brüssel, 28.3.2014
COM(2014) 188 final

KOMISJONI ARUANNE EUROOPA PARLAMENDILE JA NÕUKOGULE

kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 (uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta) artikliga 25

(EMPs kohaldatav tekst)

KOMISJONI ARUANNE EUROOPA PARLAMENDILE JA NÕUKOGULE

kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 (uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta) artikliga 25

(EMPs kohaldatav tekst)

1. SISSEJUHATUS

Tänu teaduse arengule on loodud uut liiki ravimid, mis põhinevad geeniteraapial, somaatilisel rakuteraapial ja koetehnoloogial. Selleks, et näha ette nn uudsete ravimite turustamise ühtne raamistik, võeti 2007. aastal vastu Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007¹ (edaspidi „uudsete ravimite määrus”).

Uudsete ravimite määruse eesmärk on tagada inimeste tervise kõrgetasemeline kaitse ning uudsete ravimite vaba liikumine ELis. Määruse nurgakiviks on põhimõte, et enne uudsete ravimite turustamist tuleb saada müügiluba. Müügiluba saab omakorda anda juhul, kui pärast kvaliteedi, tõhususe ja ohutusprofiili hindamist on selge, et kasu kaalub üles kasutamisest tulenevad riskid. Müügiloa taotlus tuleb esitada Euroopa Raviametile (edaspidi „amet”) ja lõpliku otsuse teeb komisjon. Sellise menetlusega tagatakse, et tooteid hindab spetsialiseeritud asutus (uudsete ravimeetodite komitee) ning et müügiluba kehtib kõikides ELi liikmesriikides.

Uudsete ravimite määrusega sai amet õiguse anda teaduslikke soovitusi selle kohta, kas üht või teist toodet tuleks käsitleda uudse ravimina (edaspidi „liigitamine”). Lisaks nähti ette uus vahend, nn sertifitseerimismenetlus, mis on stiimuliks väikestele ja keskmise suurusega ettevõtjatele (edaspidi „VKEd”), kes osalevad uudsete ravimite väljatöötamise esimestes etappides, kuid kellel ei ole ressursse kliiniliste katsete läbiviimiseks. Eelkõige loodeti, et sertifitseerimine, mis kinnitab, et väljatöötamise kvaliteet ja prekliinilised aspektid vastavad asjaomastele regulatiivsetele nõuetele, aitab VKEdel kaasata kapitali ja lihtsustada teadusuuringute üleandmist asutustele, kes suudavad ravimeid turustada.

Uudsete ravimite määrus kehtib alates 30. detsembrist 2008. Määruse vastuvõtmise ajal juba ELi turul olnud uudsete ravimite jaoks nähti ette ülemineku periood. Geeniteraapia ja somaatilise rakuteraapia puhul tuli määrust järgida alates 30. detsembrist 2011, samas kui koetehnoloogilised tooted pidid vastama uutele nõuetele alates 30. detsembrist 2012.

Käesolevas aruandes, mis on koostatud kooskõlas uudsete ravimite määruse artikliga 25, hindab komisjon uudsete ravimite olukorda ELis ning analüüsib määruse mõju uudsetele ravimeetoditele. Aruandes võetakse arvesse komisjoni talituste korraldatud uudsete ravimite määruse rakendamist käsitlevate avalike konsultatsioonide (edaspidi „avalikud konsultatsioonid”)² tulemusi.

¹ Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007, uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121).

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

2. UUDSETE RAVIMEETODITE TEADUS- JA ARENDUSTEGEVUS ELIS: HETKEOLUKORD

Uudsete ravimeetodite kohta viiakse ELis läbi märkimisväärne hulk teadusuuringuid. Ajavahemikus 2004–2010 registreeriti andmebaasis EudraCT³ kuni 250 uutset ravimit.

Uudsete ravimeetodite uuringutest enamiku viivad läbi väikesed ettevõtjad ja mittetulunduslikel alustel tegutsevad asutused. Seega on EudraCTs registreeritud uudsete ravimite kliiniliste uuringute sponsoritest peaaegu 70 % mittetulundusühendused ja VKEd; suured ravimiettevõtjad spondeerivad alla 2 % uuringutest. Enamiku uudsete teaduslike nõuannete taotlustest esitavad ravimeetodite komiteele samuti VKEd (vt jaotis 3.5.).

Protsess, mis tuleb läbida alates teadusuuringutest kuni patsientidele kättesaadava ravimini on üldiselt keeruline. Vaid murdosa võimalike ravimitena uuritavatest molekulidest saab lõpuks müügiloa. Enamik uuritavatest molekulidest ei jõua erinevatel põhjustel isegi inimkatseteni (nt molekuli eeldatav toime või toimemehhanism ei leia kinnitust või näitavad prekliinilised uuringud, et selle ohutusprofiil ei ole vastuvõetav). Hinnanguliselt saab müügiloa vähem kui neljandik kliinilistel uuringutel katsetatud molekulidest. Tavaliselt kulub toimeaine avastamisest ravimi müügiloa saamiseni üle kümne aasta.

Seoses uudsete ravimeetodite eripäradega peavad uudsete ravimite arendajad kokku puutuma täiendavate raskustega. Lähtematerjali varieeruvus raskendab näiteks toote homogeensuse tõendamist. Tavalisel viisil kättesaadavate lähteainete partiide väike maht ja lühike säilivusaeg (mõnest tunnist mõne päevani) teevad ulatusliku katsetamise võimatuks. Juhuslikustatud kliinilised võrdlusuuringud ei tarvitse olla alati teostatavad, näiteks juhul, kui toote manustamine nõuab kirurgilist protseduuri (s.t enamiku koetehnoloogiliste toodete puhul) või kui alternatiivseid ravimeetodeid ei ole.

Uudsete ravimite väljatöötamist takistab ka asjaolu, et sageli ei ole teadlastel müügiloa saamise menetluse edukaks läbimiseks vajalikke rahalisi vahendeid ega õiguslaseid teadmisi. Investorite jaoks on suurimaks takistuseks ebakindlus seoses investeerimistulu saamisega.

3. ÜLEVAADE UUDSETE RAVIMITE MÄÄRUSE RAKENDAMISEST AJAVAHEMIKUS 1. JAANUARIST 2009 KUNI 30. JUUNINI 2013

Uudsete ravimite määrus on oluline samm patsientide kaitsmisel teaduslikult põhjendamata ravi eest. Lisaks loodi uudsete ravimite määrusega ELis uudsete ravimeetodite hindamise ühtne raamistik.

Uudsete ravimeetodite väljatöötamine on alles algjärgus ja müügiloa on saanud vaid neli uutset ravimit. Uudsete ravimeetodite komitee suurem aktiivsus teaduslike nõuannete andmise ja liigitamise valdkonnas ning uudseid ravimeid hõlmavate kliiniliste uuringute suur arv annavad tunnistust jõuliselt arenevast teadusuuringute sektorist.

3.1. Spetsialiseeritud asutus ja kohandatud õigusraamistik

Uudsete ravimeetodite komitee loomine kooskõlas uudsete ravimite määruse artikliga 20 on olnud määruse rakendamisel märgilise tähendusega. Nimetatud

³ ELis pärast 1. maid 2004 alustatud kliiniliste uuringute andmebaas.

komitee koondab uudsete ravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe hindamiseks ELi parimaid eksperte. Komitee pidas esimese koosoleku jaanuaris 2009. Lisaks sellele loodi novembris 2010 uudsete ravimeetodite komitee ja meditsiiniseadmete teavitatud asutuste koostöörühm, mis toimib uudsete ravimeetodite komitee nõuanderühmana kombineeritud uudsete ravimite valdkonnas⁴.

Uudsete ravimite määrus andis komisjonile õiguse võtta vastu erinõuded müügiloa taotluste sisu, hea tootmistava, hea kliinilise tava ja uudsete ravimite jälgitavuse kohta. Direktiivi 2001/83/EÜ lisa IV osa muudatusega, mis võeti vastu 14. septembril 2009, kohandati mõningaid nõudeid uudsete ravimite müügiloa taotluste sisu osas⁵. Lisaks sellele kehtivad 31. jaanuarist 2013 hea tootmistava läbivaadatud suunised, mis sisaldavad uudseid ravimeid käsitlevaid konkreetseid kohandusi⁶. Erinõudeid hea kliinilise tava ja uudsete ravimite jälgitavuse kohta ei ole veel vastu võetud, kuna leiti, et vajalike kohanduste paremaks mõistmiseks on vaja lisakogemusi⁷.

Sertifitseerimismenetlust reguleerivad erisätted võeti vastu komisjoni 24. juuli 2009. aasta määrusega (EÜ) nr 668/2009⁸.

3.2. Müügiloa

Ametile laekus 30. juuniks 2013 kümme uudsete ravimite müügiloa taotlust. Viis neist käsitlesid ravimeid, mis olid ELi turul juba varem.

Kümnest müügiloa taotlusest neli on menetluse edukalt läbinud ja komisjon on andnud müügiloa järgmistele ravimitele:

- **ChondroCelect**, koetehnoloogiline toode, mis on näidustatud põlveliigese reieluu põnda ainsa sümptomaatilise kõhrekahjustuse kõrvaldamiseks täiskasvanutel;⁹
- **Glybera**, geeniteraapiaravim, mis on näidustatud ensüüm lipoproteiinlipaasi vaegusega (LPLD) täiskasvanute raviks, kellel on väikese rasvasisaldusega dieedile vaatamata esinenud rasked või korduvad pankreatiidi episoodid;¹⁰
- **MACI**, kombineeritud uudne ravim, mis on näidustatud põlve sümptomaatiliste, täispaksuses (III ja IV aste Outerbridge'i modifitseeritud skaalal) 3–20 cm² kõhrekahjustuste parandamiseks väljaarenenud luustikuga täiskasvanud patsientidel;¹¹

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Komisjoni direktiiv 2009/120/EÜ, millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ (inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta) seoses uudsete ravimitega (ELT L 242, 15.9.2009, lk 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

⁷ Komisjoni talitused on avaldanud mõned soovitusel hea kliinilise tava kohta seoses uudsete ravimitega (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

⁸ Komisjoni määrus (EÜ) nr 668/2009, millega rakendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 1394/2007 mikroettevõtete, väikeste ja keskmise suurusega ettevõtete arendatud uudsete ravimite kvaliteedi- ja mittekliiniliste andmete hindamise ja sertifitseerimise osas (ELT L 194, 25.07.2009, lk 7).

⁹ Komisjoni 5. oktoobri 2009. aasta otsuse C (2009) 7726 kohaselt antud müügiluba.

¹⁰ Komisjoni 25. oktoobri 2012. aasta otsuse C (2012) 7708 kohaselt antud müügiluba.

¹¹ Komisjoni 27. juuni 2013. aasta otsuse C (2013) 4190 kohaselt antud müügiluba.

- **Provenge**, somaatilise rakuteraapia ravim asümptomaatilise või kastratsiooni suhtes resistentse väheste sümptomitega metastaatilise (mittevistseraalse) eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kui keemiaravi ei ole veel kliiniliselt näidustatud¹².

Seevastu neli müügiloa taotlust on tagasi lükatud. Üks neist oli seotud tootega, mis oli turul enne uudsete ravimite määruse jõustumist.

Uudsete ravimeetodite komitees oli 30. juuni 2013. aasta seisuga hindamisel kaks müügiloa taotlust.

3.3. Liigitamine

Uudsete ravimeetodite komiteele oli 30. juuniks 2013 laekunud 87 taotlust ja komitee oli välja andnud 81 soovitud liigitamise kohta¹³. Liigitamistaotlustest peaaegu pooled laekusid VKEdelt ja 15 % mittetulundussektorilt. Suurtelt ravimiettevõtjatelt laekunud liigitamistaotlused moodustasid ligikaudu 5 % taotluste koguhulgast.

3.4. Sertifitseerimine

30. juuniks 2013 oli ametile esitatud vaid kolm sertifitseerimistaotlust. Kaks taotlust käsitlesid eranditult kvaliteediandmeid, kolmas aga kvaliteeti ja mitte-kliinilisi andmeid. Uudsete ravimeetodite komitee andis sertifikaadi kõigil kolmel juhul.

3.5. Teaduslik nõuanne

30. juuniks 2013 oli amet andnud uudsete ravimite kohta teaduslike nõuandeid 93 korral ja seoses 65 erineva tootega. VKEd esitasid teaduslike nõuannete taotlustest üle 60 % ja teadusringkonnad 6 %. Suurtelt ravimiettevõtjatelt laekunud taotlused moodustasid kõikidest taotlustest alla 10 %.

Kümnest müügiloa taotlejast seitse olid varem taotlenud teaduslikku nõuannet.

4. ANALÜÜS

Uudsete ravimite määruse panust rahvatervisesse võib hinnata kahe parameetri alusel: 1) uudsete ravimite kättesaadavus ELis ja 2) müügiloa saanud uudsete ravimite tõhusus ja ohutus.

Kuigi miski ei viita sellele, et uudsete ravimite määruse nõuded ei ole piisavalt jõulised, et tagada müügiloa saanud toodete kvaliteeti, tõhusust ja ohutusprofiili, tuleb kaaluda, kas uudsete ravimite tunnustega toodete turustamine väljaspool uudsete ravimite määruse raamistikku (nt kudede ja rakkude, meditsiiniseadmete jms suhtes kohaldatava õigusraamistiku alusel) ohustab rahvatervise kaitse kõrget taset, mida määrus peab tagama.

Lisaks tuleks kaaluda, kas teha patsientidele kättesaadavaks suurem hulk uudseid ravimeid.

¹² Komisjoni 6. septembri 2013. aasta otsuse C (2013) 5841 kohaselt antud müügiluba.

¹³ Ülejäänud kuue taotluse puhul oli liigitamismenetlus alles pooleli.

4.1. Uudsete ravimite määruse mõju olemasolevate uudsete ravimite kättesaadavusele

4.1.1. Uudsed ravimeetodid, mis olid ELis kättesaadavad enne uudsete ravimite määrust

ELi turul enne uudsete ravimite määruse jõustumist olnud uudsete ravimite täpset arvu on raske kindlaks määrata. See on osaliselt seletatav uudse ravimi määratluse kohaldamise keerukusega (vt jaotis 4.3.).

Liikmesriikide andmetel oli enne uudsete ravimite määruse jõustumist ELi turul 31 legaalset uutset ravimit¹⁴. Sellesse arvu tuleb suhtuda ettevaatusega, sest esiteks võis ühest ja samast tootest teatada mitu liikmesriiki ning teiseks ei saanud kõik liikmesriigid andmeid esitada. On tõenäoline, et isegi andmeid esitanud liikmesriikide andmed ei ole täielikud, sest mõned tooted võidi viia turule kudede/rakkude või meditsiiniseadmetena, olgugi et need kuulusid uudse ravimi mõiste alla.

Tasub märkida, et mitmed liikmesriigid on teatanud, et enne uudsete ravimite määruse jõustumist ei olnud uudsed ravimid nende territooriumil kättesaadavad, kusjuures sagedamini ei olnud need tooted kättesaadavad väiksemates liikmesriikides.

4.1.2. Uudsed ravimeetodid pärast uudsete ravimite määruse jõustumist

Ametile laekunud müügiloo taotluste väike arv (vt jaotis 3.2.) näitab, et märkimisväärne arv uudsete ravimite arendajaid, kes olid turul enne uudsete ravimite määruse jõustumist, ei taotlenudki müügiluba.

Liikmesriikide andmetel tehti aprillini 2012 ligikaudu 60 erandit kohustusest hankida müügiluba enne uudsete ravimeetodite turustamist¹⁵. Erandid tehti direktiivi 2001/83 artikli 3 lõike 7 alusel (nn haigla erand) ja direktiivi muude sätete, eelkõige artikli 5 alusel¹⁶.

Sellest järeldub, et uudsete ravimite määruse jõustumise mõju varem saadaval olnud ravimeetodite kättesaadavusele on praktikas raske kindlaks teha.

Ühelt poolt jätkub paljude olemasolevate uudsete ravimite kasutamine müügiloo puudumisel liikmesriikide antud erandite alusel (haigla erandi vms erandi alusel).

Teisalt oli suurem osa uudsetest ravimitest, mida liikmesriikide teatel turustati nende territooriumidel enne uudsete ravimite määruse jõustumist, kondrotsüüte sisaldavad tooted (16 toodet 31st). Kuna uudsete ravimite määruse alusel antud müügiload kehtivad kõikides liikmesriikides ja arvestades, et kaks müügiluba on antud kondrotsüüte sisaldavatele toodetele, võib uudsete ravimite määruse kohaldamine tuua kaasa nende toodete laialdasema leviku ELi territooriumil.

4.2. Haigla erand

Uudsete ravimite määrus annab liikmesriikidele õiguse lubada müügiloo puudumisel erandkorras valmistatud individuaalsete uudsete ravimite kasutamist tingimusel, et toodet kasutatakse konkreetse patsiendi jaoks haiglas arstipraksisega tegeleva isiku

¹⁴ 2007 ja 2009. aastal EMA korraldatud uuringute käigus kogutud andmed.

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 5 lõikes 1 on sätestatud, et liikmesriigid võivad jätta käesoleva direktiivi sätete reguleerimisalast välja ravimid, mida tarnitakse heauskselt tervishoiutöötaja ettekirjutuste kohaselt vormistatud omaalgatusliku tellimuse alusel ja mis on mõeldud kasutamiseks otseselt tema isiklikus vastutusalas olevatele üksikpatsientidele.

ainuisikulisel kutsealasel vastutusel¹⁷. Nn haigla erand nõuab kvaliteedi, jälgitavuse ja ravimiohutuse järelevalve siseriiklike nõuete järgimist, mis on samaväärsed müügiloaga ravimitele kehtestatutega.

Haigla erand võimaldab patsientidel saada uudset ravimit kontrollitud tingimustes juhtudel, kus müügiloaga ravim ei ole kättesaadav. Lisaks sellele soodustab see mittetulundusühenduste (teadusringkonnad ja haiglad) teadus- ja arendustegevust uudsete ravimeetodite valdkonnas ning võib olla väärtuslikuks teabe hankimise vahendiks enne müügiloa taotlemist.

Määruse jõustumise järel saadud kogemused näitavad aga, et haigla erandi laialdane kasutamine võib pärssida müügiloa taotluste esitamist. Müügiloaga uudsete ravimite puhul on väljatöötamise ja järelevalve kulud suuremad kui haigla erandi kaudu kättesaadavate uudsete ravimite puhul, sest müügiloa saamisel on nii andmetele kui ka turustamisjärgsetele kohustustele esitatavad nõuded rangemad. Müügiluba taotlevad ravimite arendajad on seega ebasoodsas konkurentsiolukorras võrreldes nendega, kes turustavad tooteid haigla erandi alusel.

Kui haigla erand muutuks uudsete ravimeetodite tavaliseks turustamisviisiks, oleks sellel rahvatervisele kahjulikud tagajärjed. Esiteks on kliinilised katsed peamiseks viisiks, kuidas saada usaldusväärset teavet ravimi tõhususe ja ohutusprofiili kohta, ning kompleksravimite süsteemne manustamine patsientidele asjakohaste kliiniliste katseteta võib patsiente ohustada. Teiseks kannataks tõsiselt andmete kogumine ravi tõhususe ja ohutuse kohta, sest iga üksus koguks teavet vaid väikese arvu patsientide kohta ega edastataks seda teiste liikmesriikide asutustele, kus sama liiki toodet võidakse kasutada samuti haigla erandi alusel. Pealegi ei oleks ravi kättesaadav kõikidele patsientidele kõikjal ELis.

Seetõttu on vaja leida tasakaal vajaduse vahel teha uudsed ravimid patsientidele kättesaadavaks pärast kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse kindlakstegemist ning vajaduse vahel võimaldada täitmata ravivajaduste puhul kiire juurdepääs uutele ravimeetoditele.

Avalike konsultatsioonide käigus leiti, et ühtluse puudumine liikmesriikide nõutud tingimustes seoses erandi kohaldamisega on murettekitav. Erandit kasutatakse liikmesriigiti väga erinevalt, osaliselt mõiste „erandkorras” erineva tõlgendamise tõttu. Näiteks liikmesriikides, kus patsientide maksimaalne arv on kindlaks määratud, tõlgendatakse mõistet „erandkorras” kitsalt, samas kui teistes liikmesriikides ei ole patsientide arv piiratud ja erandit rakendatakse juhtumipõhiselt.

Tingimuste selgitamine, mille raames haigla erand on võimalik, ning sellega seotud nõuete selgitamine võib aidata kaasa siseturu toimimisele uudsete ravimeetodite valdkonnas. Sellega seoses tuleks kaaluda tulemustest, eelkõige negatiivsetest tulemustest teatamist, et patsiendid ei puutuks tarbetult kokku ohtlike/ebatõhusate ravimeetoditega.

Täiendavatest selgitustest võib kasu olla ka järgmistes küsimustes:

- direktiivi 2001/83/EÜ muude kui haigla erandit (eriti artikli 5 lõige 1) käsitlevate sätete roll uudsete ravimite kontekstis; ning
- haigla erandiga hõlmatud toote kasutamisel kogutud andmete roll müügiloa taotluse kontekstis.

¹⁷ Uudsete ravimite määruse artikli 28 lõige 2, millega muudetakse direktiivi 2001/83 artiklit 3.

4.3. Määruse reguleerimisala ja uudsete ravimite liigitamine

4.3.1. Uudsete ravimite määruse reguleerimisala

Uudseteks ravimiteks peetakse kolme liiki ravimeid: geeniteraapia ravimid, somaatilise rakuteraapia ravimid ja koetehnoloogilised tooted. Hinnangu andmine sellele, kas toode kuulub ühte eespool nimetatud kategooriasse, võib hõlmata keerulisi teaduslikke hindamisi. Eriti keeruline võib olla vastata küsimusele, kas elusmaterjali on olulisel määral töödeldud. Mõnel juhul võib olla keeruline leida vastust isegi küsimusele, kas rakke või kudesid (nt luuüdi) kasutatakse retsiipiendil sama funktsiooni täitmiseks kui doonoril.

Uudsete ravimeetodite komitee kogemused seoses uudsete ravimite erinevate kategooriate määratluste kohaldamisega näitavad, et määratluste mõned aspektid vajavad täiendavat selgitamist, et tagada õiguslike mõistete sobivus aluseks oleva teadusliku tegelikkusega.

Kuna uudsed ravimeetodid kuuluvad kiire teadusliku progressi valdkonda, peavad geeniteraapia, somaatilise rakuteraapia ja koetehnoloogiliste toodete määratlused olema pideva vaatluse all. Turule tulevad uued uuenduslikud tooted, mida olemasolevad sätted ilmselgelt ei hõlma. Näiteks selliste seadmete väljatöötamine, mis võimaldavad rakkude või kudede kogumist, nende töötlemist suletud keskkonnas ja uuesti doonorile manustamist sama protseduuri käigus, tekitab küsimusi, kuidas sellist ravi tuleks reguleerida (eriti mitte-homoloogse kasutuse puhul).

4.3.2. Liigitamine

Üha suuremal hulgal innovaatilistel bioloogilistel ravimitel on omadusi, mis võivad kuuluda erinevate reguleerimissüsteemide alla (nt ravimid, meditsiiniseadmed, kosmeetikatooted, koed ja rakud). Uute toodete suhtes kohaldatava süsteemi selgus on rahvatervise piisava kaitse tagamiseks hädavajalik. Ka tootearendajatel peab olema selge arusaam õigusraamistikust, mida nende toodete suhtes kohaldatakse, et arendusprotsessi saaks kohandada asjaomaste nõuetega.

Siiski on teatatud juhtumitest, mille puhul on liikmesriikide pädevad asutused jõudnud vastukäivatele järeldustele seoses sellega, kas pidada toodet uudseks ravimiks või mitte. Käesoleva aruande ettevalmistamiseks komisjoni talituste korraldatud avalike konsultatsioonide käigus selgus samuti, et ELis esinevaid lahknevusi uudsete ravimite liigitamisel peetakse murettekitavateks.

Võimalus, et ühe ja sama toote suhtes kohaldatakse ELi piires erinevaid nõudeid, viitab asjaolule, et rahvatervise kaitse on liikmesriigiti erinev ja sõltub patsiendi elukohast. Ühe ja sama toote turustamine erinevate reguleerimissüsteemide raames, ei ole ebasoovitav mitte üksnes rahvatervise seisukohast, vaid vähendab ka motivatsiooni töötada välja uudseid ravimeid. Esiteks vähendab ebakindlus seoses toote turupotentsiaaliga investeringuid sellesse. Teiseks moonutab ühe ja sama toote erinev liigitamine toote arendajate vahelist konkurentsi. Samuti pärsib erinevate regulatiivsete nõuete kohaldamine selliste toodete vaba liikumist ELis.

Uudsete ravimite määrusega pandi ametile ülesanne anda teaduslikke soovitusi uudsete ravimeetodite liigitamise kohta. Nõuandeid antakse tasuta ja need ei ole siduvad.

Uudsete ravimite määruuses sätestatud liigitamismehhanismil on kaks tugevat külge. Esiteks tagab tsentraalne hindamine ühise seisukoha kogu ELis ning annab kindlustunnet. Teiseks on teenuse tasuta osutamine pannud väikesed ettevõtjad seda

mehhanismi kasutama (vt jaotis 3.3.). Komisjoni arvates on see positiivne tulemus, kuna aitab tagada, et toodete arendusprotsessi kujundatakse varases etapis selliselt, et suureneb müügiloo saamise võimalus.

Praegusel liigitamismehhanismil on ka mõned nõrkused. Esiteks võib arendaja eirata uudsete ravimeetodite komitee järeldust, et toode on uudne ravim, ning turustada toodet tõhususe ja ohutusandmeid kogumata ja/või järgimata kvaliteedi- ja ravimiohutuse järelevalve nõudeid, mis on tavalised ravimite puhul. Praeguse süsteemi nõrkuseks on ka see, et kui liikmesriikide pädevatel asutustel tekib küsimus, kas käsitada toodet uudse ravimina, ei ole neil võimalik saada uudsete ravimite komitee arvamust.

4.4. Uudsete ravimite müügiloo nõuded

4.4.1. Üldised märkused

Uudsete ravimite määrus tugineb menetlustele, mõistetele ja nõuetele, mis on ette nähtud kemikaalipõhistele ravimitele. Uudsetel ravimitel on aga väga mitmesugused omadused. Erinevalt kemikaalipõhistest ravimitest viivad uudsete ravimeetodite puhul teadusuuringuid läbi enamasti teadusringkonnad, mittetulundusühendused ja VKEd, kelle rahalised ressursid on piiratud ja kellel puudub sageli juurdepääs ravimeid reguleerivatele reguleerimissüsteemidele.

Komisjoni direktiivis 2009/120/EÜ on sätestatud kohandatud nõudmised teabele, mida taotlejad peavad uudse ravimi müügiloo taotlemisel esitama. Samuti on ette nähtud võimalus rakendada riskipõhist lähenemisviisi, et määrata kindlaks kvaliteedi-, mittekliiniliste ja kliiniliste andmete maht.

Avalikud konsultatsioonid viitasid laialt levinud arvamusele, mille kohaselt oleks vaja rakendada täiendavat paindlikkust, eelkõige kvaliteedi valdkonnas, tagamaks, et müügiloo taotlusele esitatavad nõuded võtavad asjakohaselt arvesse teaduse arengut ja uudsete ravimite eripärasid. Seda seisukohta jagavad küsitletud, kes esindavad tööstusharu, patsiente, haiglaid, teadusringkondi ja mittetulundusühendusi.

Lisaks võimalikele konkreetsetele kohandustele seoses nõuetega kvaliteedile või tõhususe/ohutuse andmetele, on tehtud ettepanek, et uudsete ravimeetodite arendamisele tõuke andmiseks tuleks uurida alternatiivseid lähenemisviise, millega vähendada reguleerimisega seotud kulusid. Avalike konsultatsioonide käigus soovitasid mitmed küsitletud kehtestada müügiloo, mis antakse välja piiratud andmete alusel ja kasutamiseks piiratud juhtudel, eelkõige täitmata ravivajaduste puhul. Piiratud kasutamise käigus kogutud andmeid saaks kasutada müügiloo laiendamiseks nõuetekohaseks müügilooaks.

4.4.2. Autoloogsed uudsed ravimid

Autoloogsete toodete puhul võetakse rakud/koed patsientidelt, töödeldakse või paljundatakse neid ning siirdatakse tagasi samale patsiendile. Algmaterjal (s.t rakud/koed) on iga patsiendi puhul erinev ja seepärast on selliste toodete valmistusprotsess teiste ravimite omast erinev.

Samas ei puututa kõikide autoloogsete toodete valmistamisel kokku ühesuguste probleemidega. Tuleks eristada kahte erinevat stsenaariumi. Ühelt poolt on olemas autoloogsed tooted, mille puhul patsiendi rakud/koed viiakse ravimiettevõttesse ja lõplik ravim tuuakse samale patsiendile siirdamiseks/manustamiseks tagasi haiglasse. ChondroCelect, MACI ja Provenge, mis said tsentraliseeritud müügiload, esindavad selliseid autoloogseid uudseid ravimeid. Teiselt poolt esineb juhtumeid, kus patsiendi

rakud/koed töödeldakse enne samale patsiendile siirdamist haiglas (nt meditsiiniseadmete abil, mis on välja töötatud rakkude eraldamiseks ja töötlemiseks).

Avalike konsultatsioonide käigus leidsid mõned küsitletud, et autoloogseid uudseid ravimeid ei tohiks reguleerida kui ravimeid. Kuigi selline lähenemisviis vähendaks nende toodete kasutamisega seotud arenduskulusid, on komisjon seisukohal, et rahvatervise piisava kaitse tagamine kaalub üles majanduslikud kaalutlused.

Kõnealuste toodete reguleerimine ravimitena tagab selle, et sõltumatu ja kitsalt spetsialiseerunud asutus on leidnud, et riski ja kasulikkuse vahetegur on positiivne ning et patsiente jälgitakse pärast ravi ja ravi pikaajaline mõju saab tervishoiutöötajatele teatavaks (mitte ainult selle ohutuse, vaid ka tõhususe osas).

On siiski oluline, et autoloogsete uudsete ravimite suhtes kohaldatavad nõuded oleksid proportsionaalsed ja kohandatud nende eriomadustega. Nõue, et autoloogsed tooted, mida valmistatakse enne patsiendile siirdamist haiglas, vastaksid standardsete kemikaalipõhiste ravimite kvaliteedikontrolli ja tootmise nõuetele, pärsiks nende ravimeetodite arengut, kuna iga ravi kohta oleks vaja tootepartii vabasse ringlusse lubamise sertifikaati ja iga haigla vajaks tootmislicentsi.

4.4.3. *Kombineeritud uudsed ravimid*

Kombineeritud uudne ravim on selline uudne ravim, mis sisaldab elujõulisi rakke ja kudesid ning toote lahutamatu osana ühte või mitut meditsiiniseadet. Uudne ravim, mille lahutamatu osa on meditsiiniseade, kuid mis sisaldab mitteelujõulisi rakke või kudesid, on samuti kombineeritud uudne ravim, kui rakkude/kudede toime inimkehale on seadme toimest olulisem.

Kehtivate eeskirjade kohaselt korraldab kombineeritud uudsete ravimite lõpliku teadusliku hindamise uudsete ravimeetodite komitee. Seadme osas peab amet siiski tuginema teavitatud asutuste hinnangule (kui on kättesaadav). Kui teavitatud asutuse hinnang ei ole kättesaadav, peab amet ühe sellise asutusega konsulteerima, välja arvatud juhul, kui uudsete ravimite komitee ei pea seda vajalikuks.

Avalikud konsultatsioonid näitasid, et meditsiiniseadme ja ravimi eraldi hindamist peetakse liigseks koormuseks, kui seadet eraldi ei turustata. Seega sai laialdase toetuse põhimõtte teha ühtselt selliste uudsete ravimite, mille puhul meditsiiniseade on toote lahutamatu osa, s.t kõikide kombineeritud uudsete ravimite hindamine (korraldajaks on uudsete ravimeetodite komitee). Lisaks näitasid avalikud konsultatsioonid, et sidusrühmadel on raske mõista ameti ja teavitatud asutuste vahelise suhtlemise toimemehhanisme.

Samuti esineb oht, et praegune raamistik annab tootearendajatele stiimuli kasutada pigem litsentsi saanud meditsiiniseadmeid (olguigi, et litsents on antud mujal kui kombineeritud uudses ravimis kasutamiseks) kui töötada välja uusi ja eesmärgipärasemaid seadmeid. Asjade sellist käiku võib kiirendada arusaam, et CE-märgisega seadme kasutamine lihtsustab regulatiivmenetlust.

4.5. **Müügilubade menetlus**

Uudsete ravimite määruses on ette nähtud, et uudsete ravimeetodite müügiloo taotlused esitatakse ametile. Teaduslik hindamine hõlmab kuni viit komiteed:

- i) uudsete ravimeetodite komitee hindab müügiloo taotlust ja esitab oma arvamuse inimravimikomiteele;
- ii) inimravimikomitee võtab vastu arvamuse, mis edastatakse komisjonile;

- iii) ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee annab inimravimikomiteele soovitusi ravimiohutuse küsimustes;
- iv) pediatriakomitee sekkub küsimustes, mis on seotud Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusega (EÜ) nr 1901/2006 kehtestatud kohustustega;¹⁸ ning
- v) harva kasutatavate ravimite komitee esitab komisjonile teaduslikke arvamusi küsimustes, mis on seotud harva kasutatava ravimi soodustuse taotlemisega (komitee kaasatakse ainult juhul, kui taotleja taotleb harva kasutatava ravimi staatust).

Kehtiv müügiloa menetlus on osutunud praktikas keerukaks hallata ning on keeruline ka võimalikele taotlejatele, kelleks on enamasti asutused, kel puudub kokkupuude müügilubade tsentraliseeritud menetlusega. Avalikud konsultatsioonid näitasid, et uudsete ravimite hindamise menetlust ametis peetakse liiga koormavaks, eelkõige VKEdele ja mittetulundusühendustele.

Uudsete ravimite määruse jõustumise järel saadud kogemused näitavad, et uudsete ravimite hindamismenetlust on võimalik lihtsustada. Menetluse lihtsustamine ei tule kasuks mitte ainult võimalikele taotlejatele, vaid tagab ka kõnealuste keerukate toodete stabiilse hindamise ja vastutuse selge jagunemise ametis.

4.6. Sertifitseerimine

Kvaliteedi- ja mittekliiniliste andmete sertifitseerimine ameti poolt oli uus vahend, mille eesmärk on aidata VKEdel saada investeeringuid/tulu uudsete ravimite väljatöötamiseks. Sarnaselt teaduslike nõuannetega vähendas amet VKEdele sertifitseerimistaotluste esitamise tasu 90 %¹⁹.

Laekunud sertifitseerimistaotluste väga väike arv on siiski pettumust valmistav tulemus. Sertifitseerimismenetluse vähene kasutamine võib olla osaliselt seletatav mitteäriliste üksuste sertifitseerimiskavast väljajätmisega. Seega võib sertifitseerimist taotleda võivate taotlejate kategooria laiendamine suurendada vahendi kasutegurit.

Avalikud konsultatsioonid ja EMA korraldatud küsitlus²⁰ näitavad, et sertifitseerimise kasutegur võib kasvada, kui tehakse teatavaid muudatusi, nagu sertifitseerimis- ja müügiloa menetluste vaheliste seoste selgitamine ning sertifitseerimiskava laiendamine, hõlmates toimiku teisi osi (s.t kliinilisi aspekte).

4.7. Teaduslikud nõuanded

Uudsete ravimite arendajate ja ametiasutuste vahelised varased kontaktid on olulised, et tagada arendustegevuse selline kujundamine, mis annaks müügiloa saamiseks parimad võimalused. Iseäranis oluline on, et arendajad, kes ei tunne müügiloa menetlust, mõistaksid arendamise algstaadiumis, millised on toote tõhususe ja ohutuse tõendamise nõuded.

Uudsete ravimite määrukses nähti ette teaduslike nõuannete eest makstava tasu märkimisväärne vähendamine, mis motiveeriks arendajaid ametiga toodete arendamist arutama. VKEde puhul küündis hinnaalandus 90 % ni.

¹⁸ Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 378, 27.12.2006, lk 1).

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

Käesolevas aruandes vaadeldaval perioodil ametile esitatud teaduslike nõuannete taotluste suur arv on positiivne areng, mis aitab kaasa ravimite väljatöötamisele teadustöös. Erilist tähtsust omab asjaolu, et enamik teaduslike nõuannete päringuid pärinesid VKEdelt (vt jaotis 3.5.). Seega on VKEde suhtes kehtestatud allahindlus osutunud tõhusaks.

Avalikel aruteludel leiti, et teatavate mittetulundusühenduste ilmajätmine tasudega seotud stiimulitest oli vägi. Teadusringkondade esitatud teaduslike nõuannete taotluste väike protsent (6 %) näitab, et kui tasu vähendada sarnaselt VKEdele kehtestatud, võiks see julgustada akadeemilistes ringkondades (või mujal mittetulundussektoris) töötavaid teadlasi taotlema ametilt teaduslikke nõuandeid.

4.8. Müügiloo taotlemise ja turustamisjärgsete kohustustega seotud tasude vähendamine

Müügiloo taotlemise ja müüjäjärgsete kohustustega (esimesel aastal pärast müügiloo saamist) seotud tasud vähendati VKEde ja haiglate puhul 50 %, kui asjaomase uudse ravimi suhtes oli rahvatervisest lähtuv huvi. Tasude vähendamine oli ajaliselt piiratud ja enam seda ei kohaldata.

Tasudega seotud stiimulite kohta on raske üldisi järeldusi teha, sest nende rakendamise ajal anti vaid kaks müügiluba. Üldiselt võivad turustamisjärgsete tegevuste kulud olla siiski märkimisväärselt suured, eelkõige juhul, kui kehtestatakse palju turustamisjärgseid kohustusi. Kulutused võivad väikestele ettevõtjatele käia üle jõu, eelkõige seni, kuni ravim hakkab tulu andma (s.t kuni saadakse nõusolek hüvitamismenetlustes pädevatelt siseriiklikelt asutustelt).

5. JÄRELDUSED

Uudsed ravimeetodid võivad olla patsientidele väga kasulikud. Siiski valitseb teadmatus veel paljudes küsimustes ja seetõttu on oluline kehtestada piisav kontroll, mis hoiaks ära kahjulikud tagajärjed rahvatervisesele.

Uudsete ravimite määrus kaitseb patsiente, nõudes, et enne toote patsientidele kättesaadavaks tegemist viiksid ELi parimad eksperdid läbi uudse ravimi sõltumatu hindamise kooskõlas rangete kvaliteedi-, tõhusus- ja ohutusnõuetega.

Liiga koormavad nõuded võivad mõjuda rahvatervisesele kahjulikult, kuna takistavad asjakohaste ravimeetodite väljatöötamist täitmata ravivajaduste katmiseks. Reguleerimine selles valdkonnas peaks aitama luua tingimusi, mis soodustavad uute ravimite turuletulekut, tagades samas rahvatervisese kaitse kõrge taseme. Samuti on oluline kohandada õigusraamistik teaduse kiirete edusammudega.

Uudsete ravimite määruse jõustumise järel saadud kogemuste põhjal võib öelda, et protsessile, mille käigus töötatakse teadustegevuse tulemusel välja patsientidele kõikjal ELis kättesaadavad ravimid, säilitades rahvatervisese kaitse kõrge taseme, on võimalik kaasa aidata järgmiste sammudega:

- uudsete ravimite määruse reguleerimisala selgemaks muutmise, uudsete ravimite mõistete täiendamise ja õigusraamistiku loomise kaudu uute innovaatiliste toodete jaoks, mida olemasolevad sätted ei hõlma;
- meetmete rakendamine, mille eesmärk on hoida ära erinevusi uudsete ravimite liigitamisel ELis;

- haigla erandi kohaldamise tingimuste ning erandi rakendamisel saadud andmete rolli selgemaks muutmise müügiloo menetluse kontekstis;
- uudsete ravimite müügiloo andmisele esitatavate nõudmiste läbivaatamine, eesmärgiga tagada, et nõuded oleksid eripärade suhtes proportsionaalsed ja nendega hästi kohandatud, pöörates erilist tähelepanu autoloogsetele toodetele;
- müügiloo menetluse lihtsustamine;
- sertifitseerimismenetluse laiendamine ning sertifitseerimis- ja müügiloo menetluse vahelise seose selgemaks muutmise;
- soodsama keskkonna loomine akadeemilistes ringkondades või mittetulundussektoris töötavate uudsete ravimite arendajatele, sealhulgas ametiasutustega varaste kontaktide loomise soodustamine, vähendades teaduslike nõuannete eest küsitavat tasu ja laiendades sertifitseerimiskavasid asjaomastele arendajatele;
- võimalike tasudega seotud stiimulite kehtestamine, et vähendada turustamisjärgsete kohustuste finantsmõjusid.