

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Laika periodā no 2015. gada 9.—12. martam Vācijas Federālais Zāļu un medicīnas ierīču institūts (*Federal Institute of Drugs and Medical Devices, BfArM*), kopā ar Nīderlandes Veselības aprūpes inspekciju (*IGZ*) un Veselības ministriju laboratorijas *Alkem Laboratories Limited* Bioekvivalences pētījumu nodaļā, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist., Raigad — 410 208, Indija, veica kopīgu pārbaudi atbilstoši labai klīniskai praksei (pārbaudes atsauces: *BfArM*: 2015 03 D / 2015\_05\_D, NL: VGR-1005124). Kopumā tika veikti trīs bioekvivalences pētījumi, no kuriem divus veica 2013. gadā un vienu — 2014. gadā.

Iepriekš minēto pārbaūžu rezultāti radīja šaubas par 2013. un 2014. gadā pārbaudes vietā veikto bioekvivalences pētījumu datu ticamību. Divos dažādos pētījumos, kas veikti 2013. un 2014. gadā, pārbaudes vietā tika sagrozīti dati. Šajā laika posmā pārbaudes vietā esošā kvalitātes vadības sistēma to nedz novērsa, nedz arī atklāja. Tobrīd pārbaudes vietā pastāvēja viena vispārējā kvalitātes vadības sistēma, kurā ietilpa kvalitātes nodrošināšanas struktūrvienība, kura bija atbildīga par pētījuma klīniskajām un bioanalītiskajām daļām, un kura sniedza ziņojumus objekta izpilddirektoram (*CEO*).

Tā kā kvalitātes vadības sistēmā tika iekļautas visas pētījuma daļas un sistēmā, it īpaši saistībā ar EKG novērošanu, tika konstatēta kļūme, kuru apstiprināja pārbaudes veikšanās vietā, *BfArM* uzskatīja, ka šī sistēma nebija pietiekama, līdz ar ko arī pārējās pētījuma daļās nevar izslēgt citas iespējamās kļūmes pat tad, ja sistēma tās neatklāj.

Tāpēc *BfArM* uzskatīja, ka tas viss kopumā ietekmē pārbaudes vietā iegūto (klīnisko un bioanalītisko) datu ticamību sākot ar dienu, kad 2013. gada martā tika uzsākts pirmais pētījums, līdz 2015. gada martam, jo ir jāņem vērā fakts, ka kvalitātes vadības sistēma šajā laika posmā pārbaudes vietā nevarēja atklāt būtiskās nepilnības, tā kā korektīvās un preventīvās darbības (*corrective actions and preventive actions, CAPA*) tika ieviestas tikai pēc pārbaudes beigām.

Ņemot vērā iepriekš izklāstītos aspektus, *BfArM* uzskatīja, ka ir jārikojas ES līmenī. 2016. gada 8. martā *BfArM* saskaņā ar Direktīvas Nr. 2001/83/EK 31. pantu uzsāka pārskatīšanas procedūru, un lūdza *CHMP* izvērtēt iepriekš minēto konstatējumu iespējamo ietekmi uz reģistrācijas apliecību pieteikumu un atļauto zāļu, kuras reģistrētas, pamatojoties uz attiecīgo pētījumu datiem, kas iegūti pārbaudes vietā laika posmā no 2013. gada marta līdz 2015. gada martam, ieguvumu un riska samēru, un sniegt ieteikumus par to, vai šīs reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

### Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ja bioekvivalence nav noteikta, zāļu lietošanas drošumu un efektivitāti ģenēriskajām zālēm no ES atsauces zālēm nevar ekstrapolēt, jo aktīvās vielas biopieejamība abām zālēm var atšķirties. Ja ģenērisko zāļu biopieejamība ir augstāka nekā atsauces zālēm, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt augstāka nekā paredzēts, kas var potenciāli radīt šo reakciju biežuma vai smaguma pakāpes palielināšanos. Ja ģenērisko zāļu biopieejamība ir zemāka nekā atsauces zālēm, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt zemāka nekā paredzēts, kas var potenciāli mazināt, kavēt vai radīt terapeitiskās iedarbības neefektivitāti.

Ņemot vērā iepriekš minēto, ieguvuma un riska samēru zālēm, kurām nav noteikta bioekvivalence, nevar uzskatīt par pozitīvu, jo nevar izslēgt samazinātu zāļu lietošanas drošumu/panesamību vai iedarbīgumu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki (*RAĪ*) apgalvoja, ka farmakovigilances dati, kas ievākti par viņu zālēm, nenorāda par samazinātu zāļu iedarbīgumu, drošumu un panesamību, kas varētu liecināt par bioekvivalences neesamību. Tomēr *CHMP* uzskata, ka, tā kā nav iesniegts neviens identificētais

farmakovigilances signāls, tas nerada pietiekamu pārliecību par iesniegtajiem datiem, jo nav noteikts, vai farmakovigilances darbības ir paredzētas šādu signālu noteikšanai.

Tika uzsvērts, ka visas CAPA, par kurām bija panākta vienošanās pēc BfArM/IGZ veiktās pārbaudes, bija vai nu ieviestas (kritisku novērojumu nolūkā), vai tās apņēmas īstenot (citu novērojumu nolūkā). Vēlāk MHRA pārbaudes (2016. gada martā) rezultātā tika konstatēts viens būtisks un 2 nopietni apsvērumi, attiecībā uz kuriem jau bija panākta vienošanās par CAPA ar inspektoriem. Kaut arī Alkem vienojās par CAPA un apņēmas īstenot tās pēc 2015. gada martā kopīgi veiktās pārbaudes atbilstoši labai klīniskai praksei, fakts, ka otrās pārbaudes laikā, ko veica 2016. gada martā, MHRA identificēja būtiskos/svarīgos secinājumus laika posmā, kad tika izvirzītas bažas, vēl vairāk apliecina, ka kvalitātes vadības sistēma, ar kuru veica procedūru iepriekš minētā periodā laikā, bija nepietiekama. Līdz ar to dati, kas iegūti pārbaudes veikšanas vietā, lai noteiktu šo zāļu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm, nevar būt pilnīgi un ticami.

### Cefuroksīms

Cefuroksīmu saturošu zāļu, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra (*Cefuroxime Alkem*, *Cefuroxime Krka* un *Cefuroxime Ingen Pharma*), bioekvivalence ar ES atsauces zālēm tika noteikta, pamatojoties uz alternatīvu bioekvivalences pētījumu, ko veica citā objektā (pētījums Nr. 0258-16, *Lambda Therapeutic Research Inc.*). Izvērtējot alternatīvo pētījumu, CHMP uzskatīja, ka tā rezultāti pamato šo zāļu bioekvivalenci ar atsauces zālēm *Zinnat*.

### Riluzols

Attiecībā uz riluzolu saturošām zālēm, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra (*Riluzole Alkem*), reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza dažus salīdzināmos datus par šķīdināšanas pētījumiem, apgalvojot, ka, tā kā dažādie cefuroksīma un riluzola šķīdināšanas profili ir līdzīgi atsauces zālēm, varbūtība, ka zāles ir bioekvivalentas, ir augsta. CHMP ņēma vērā šos datus, tomēr izdarīt secinājumus par bioekvivalenci nevar, vienkārši salīdzinot šķīdināšanas profilus.

Tāpat reģistrācijas apliecības īpašnieks kopā ar sākotnējā Alkem veiktā bioekvivalences pētījuma datiem iesniedza ekspertu sagatavotu ziņojumu, kurā norādīts, ka EKG datus nav novērotas novirzes no normas. Ņemot vērā pārbaudes rezultātus un secinājumus par vispārēju kļūmi pārbaudes veikšanas vietā esošajā kvalitātes vadības sistēmā, arī tad, ja EKG datiem šajā konkrētajā pētījumā netika novērotas novirzes no normas, nopietnas kļūmes citās pētījuma daļās nevarēja izslēgt, tādēļ dati, kas tika iegūti pārbaudes veikšanas vietā laika posmā no 2013. gada marta līdz 2015. gada martam, nebija pilnīgi un ticami.

Papildus tam reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, lai pierādītu, ka ASV un Austrālijas atsauces zāles ir līdzīgas ES atsauces zālēm, un ka no bioekvivalences pētījumu datiem, kuros salīdzināja riluzolu saturošas ģenēriskās zāles — ASV un Austrālijas oriģinālās zāles, var izdarīt secinājumus par šo zāļu bioekvivalenci, tāpēc pastāv liela iespējamība, ka šīs zāles ir bioekvivalentas arī ES atsauces zālēm.

Tika ņemti vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka izvirzītie argumenti, tostarp ASV un Austrālijas oriģinālo zāļu pētījumu rezultāti, tomēr iesniegtie dati neatbilda prasībām par bioekvivalences pierādīšanu ES atsauces zālēm, kā to nosaka Direktīvas Nr. 2001/83/EK 10. pants. Tāpēc CHMP secināja, ka *Riluzole Alkem* bioekvivalence ar ES atsauces zālēm nav noteikta.

### Ibuprofēns

Attiecībā uz ibuprofēnu saturošām zālēm, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra (*Ibuprofen Orion*), apliecības pieteicējs neiesniedza alternatīvus datus bioekvivalences noteikšanai ar ES atsauces zālēm. Tāpēc bioekvivalence ar ES atsauces zālēm nav noteikta.

### Secinājumi

Ja netiek pierādīta zāļu bioekvivalence ar ES atsaucēs zālēm, Direktīvas Nr. 2001/83/EK 10 pantā noteiktās prasības nav uzskatāmas par izpildītām un nav iespējams noteikt attiecīgo zāļu iedarbību un lietošanas drošumu, līdz ar to šo zāļu ieguvums un riska samērs nav uzskatāms par pozitīvu.

Tāpēc CHMP ieteica apturēt *Riluzole Alkem* reģistrācijas apliecības darbību.

Attiecībā uz reģistrācijas apliecības pieteikumu zālēm *Ibuprofen Orion*, CHMP uzskatīja, ka apliecības pieteicējs nav pierādījis bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm, kā rezultātā reģistrācijas apliecības pieteikums šobrīd neatbilst zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanas kritērijiem.

Lai pierādītu *Cefuroxime Alkem*, *Cefuroxime Krka* un *Cefuroxime Ingen Pharma* zāļu bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm, tika iesniegti arī citi dati. Pēc šo datu izvērtēšanas, CHMP ieteica saglabāt reģistrācijas apliecību zālēm *Cefuroxime Alkem* un *Cefuroxime Krka*, un secināja, ka, attiecībā uz zāļu *Cefuroxime Ingen Pharma* reģistrācijas apliecības izsniegšanas pieteikumu, arī to bioekvivalence ar ES atsaucēs zālēm ir pamatota, ko pierāda šie alternatīvie dati.

### **CHMP atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- komiteja izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas Nr.2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz reģistrācijas apliecībām un reģistrācijas apliecību pieteikumiem zālēm, kuru bioekvivalences pētījumu klīniskās un/vai bioanalītiskās daļas tika pētītas laboratorijā *Alkem Laboratories Limited* laikā no 2013. gada marta līdz 2015. gada martam;
- komiteja izskatīja visus pieejamos datus un informāciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki/apliecības pieteicēji, kā arī *Alkem Laboratories* sniegto informāciju;
- komiteja secināja, ka dati, kuri pamato reģistrācijas apliecības/reģistrācijas apliecības pieteikumu, nav pareizi un ka ieguvumu un riska samērs nav uzskatāms par pozitīvu:
  - reģistrētajām zālēm, par kurām tika iesniegti alternatīvi bioekvivalences dati vai pamatojums, bet kurus CHMP uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm (IB pielikums);
  - reģistrācijas apliecību pieteikumiem, par kuriem netika iesniegti alternatīvi bioekvivalences dati vai pamatojums (IB pielikums).
- komiteja secināja, ka reģistrācijas apliecībām un reģistrācijas apliecību pieteikumiem, kas minēti IA pielikumā, pastāvēja alternatīvi dati, kas nosaka bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu CHMP secināja, ka:

- a. reģistrācijas apliecību darbība zālēm, par kurām nebija iesniegti bioekvivalences dati vai pamatojums, vai par kurām CHMP iesniegtos datus uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm (IB pielikums), ir jāaptur, jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecības, nav pareizi, un šo reģistrācijas apliecību ieguvuma un riska samērs saskaņā ar Direktīvas Nr. 2001/83/EK 116. pantu ir uzskatāms par nelabvēlīgu.

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums ir sniegts III pielikumā;

- b. reģistrācijas apliecību pieteikumi, par kuriem nebija iesniegti bioekvivalences dati vai pamatojums, vai par kuriem CHMP iesniegtos datus uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm (IB pielikums), neatbilda zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanas kritērijiem, jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecības, nav pareizi, un šo

reģistrācijas apliecību ieguvuma un riska samērs saskaņā ar Direktīvas Nr. 2001/83/EK 26. pantu ir uzskatāms par nelabvēlīgu;

- c. reģistrācijas apliecības zālēm, kurām tika noteikta bioekvivalence ar ES atsauces zālēm (IA pielikums), ir jā saglabā, jo šo reģistrācijas apliecību ieguvuma un riska samērs ir uzskatāms par labvēlīgu;
- d. bioekvivalence ar ES atsauces zālēm tika noteikta IA pielikumā uzskaitītajiem reģistrācijas apliecību pieteikumiem.

Nosacījumi, kādos atceļ apturēto reģistrācijas apliecību darbību, ir norādīti šī ziņojuma 4. nodaļā.