

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums ieteikumiem par reģistrācijas
apliecību saglabāšanu un darbības apturēšanu**

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Francijas zāļu aģentūra (*ANSM*) 2014. gadā no 19. maija līdz 23. maijam veica pārbaudi (pārbaudes atsauce *GCP-141001-FR*) komerciālā uzņēmumā *GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi*, kas atrodas *Ameerpet, Haidarābādu, Indijā*. Šajā ziņojumā *GVK Biosciences Private Limited/Clinogent* turpmāk tiek saukts par "*GVK Bio*".

Francijas pārbaudes ziņojumā, kas datēts ar 2014. gada 2. jūliju un uz kuru *GVK Bio* 2014. gada 18. jūlijā sniedza atbildi, tika ziņots par turpmāk aprakstītajām atradnēm, un 2014. gada 21. jūlijā Francija iesniedza galīgo pārbaudes ziņojumu, kurā ikvienā no *ANSM* pārbaudītajiem deviņiem klīniskajiem pētījumiem tika konstatētas manipulācijas ar pacientu elektrokardiogrammu (EKG) datiem. Manipulācijas ar šiem datiem rada šaubas par šo deviņu pētījumu visu pārējo klīnisko datu autentiskumu. Tāpēc *ANSM* uzskatīja, ka šajos klīniskajos pētījumos iegūtie dati nav atbilstoši labai klīniskai praksei (*GCP*) un nav uzskatāmi par uzticamiem, lai atbalstītu reģistrācijas apliecību pieteikumus. Manipulācijas ar datiem tika veiktas vismaz no 2008. gada jūlija līdz 2013. gadam. Sistēmiskais raksturs manipulācijām ar EKG datiem un ilgstošais laika periods, kurā tās tika veiktas, kā arī iesaistītais lielais pētījuma personāla locekļu skaits iezīmē kritiskus trūkumus Haidarābādu *GVK Bio's* klīniskās kvalitātes sistēmā. Tās liecina arī par *GCP* apmācības, *GVK Bio* personāla locekļu zināšanu un izpratnes trūkumu par to, cik svarīga ir datu integritāte un kādas ir viņu iespējamās rīcības sekas, kā arī nepietiekamu klīnisko pētījumu uzraudzību no pētnieku puses.

Identificēto trūkumu nopietnība un Haidarābādu *GVK Bio's* klīniskās neatbilstība labai klīniskai praksei rada jautājumus par ticamību pētījumiem, kas veikti pārbaudītajā centrā starp 2008. gadu un 2014. gadu, kā arī par visu pārējo bioekvivalences pētījumu, kas veikti pirms 2008. gada, klīnisko daļu.

Eiropas Komisija 2014. gada 4. augustā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka lietas nodošanu izskatīšanai. Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*) tika pieprasīts novērtēt iegūto datu iespējamo ietekmi uz ieguvumu un riska attiecību zālēm, kas reģistrētas, pamatojoties uz pētījumiem, kuros klīniskie izmeklējumi veikti pārbaudes vietā. Attiecīgās zāles ir minētas I pielikumā.

Diskusijas

Procedūra sākās 2014. gada 25. septembrī. *CHMP* 2014. gada septembra plenārsēdes laikā pieņēma *LoQ* (kvantitatīvās noteikšanas robežu), lai pētniecības līgumorganizācija (*CRO*) noskaidrotu, vai konstatējumi Haidarābādu centrā jāattiecinā tikai uz laika periodu no 2008. gada līdz 2014. gadam un tikai uz konkrētiem klīniskajiem pētījumiem un/vai konkrētiem klīniskiem izmeklējumiem Haidarābādu centrā.

CHMP 2014. gada novembra sanāksmes laikā, ņemot vērā *GVK Biosciences* iesniegtās atbildes, kā arī pirms 2014. gada 22. oktobra sanāksmes iesniegto informāciju saistībā ar attiecīgo jautājumu, noteica, ka *GVK Biosciences Pvt. Ltd* nav sniedzis pierādījumus, kas liecinātu par to, ka problēma ir saistīta tikai ar konkrētu laika periodu vai konkrētiem pētījumiem, vai arī konkrētiem darbiniekiem un klīniskām darbībām. Tāpēc *CHMP* nolēma, ka visi bioekvivalences pētījumi ar klīniskiem izmēģinājumiem, kas notika Haidarābādu *GVK Biosciences Pvt. Ltd* centrā Indijā kopš šo izmēģinājumu sākuma 2004. gadā, nav uzskatāmi par uzticamiem, lai atbalstītu ieguvumu un riska attiecību zālēm, uz kurām tie attiecas. Tādēļ *CHMP* nolēma paplašināt pārskatīšanas jomu, ietverot arī pētījumus, kas veikti starp 2004. gadu un 2008. gadu. Tika izveidots jautājumu saraksts, uz kuru pēc vajadzības reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika pieprasīts iesniegt datus, lai pierādītu zāļu bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm.

Pēc reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtajām atbildēm un pienācīgi izvērtējot katra reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildes, argumentus un datus tie tika klasificēti trīs kategorijās.

- 1. kategorija: nav jaunu bioekvivalences pētījumu pieprasījumu vai datu attiecībā uz ES references zālēm (izņemot bioekvivalences pētījumus, kas veikti Haidarābādu *GVK Biosciences* centrā).
- 2. kategorija: ir iesniegts jauns bioekvivalences pētījumu pieprasījums.
- 3. kategorija: ir iesniegts jauns bioekvivalences pētījums attiecībā uz ES references zālēm.

Diskusijas par iepriekš minēto notika *CHMP* plenārsēdē 2014. gada decembrī, un to laikā *CHMP* apstiprināja iepriekš minēto klasifikāciju.

Apsvērumi par visām zālēm, ko pārskatīja saskaņā ar šo procedūru

Ja nav noteikta bioekvivalence, nevar ekstrapolēt drošumu un iedarbīgumu no ES references zālēm uz ģenēriskām zālēm, jo aktīvās vielas bioloģiskā pieejamība starp divām zālēm var atšķirties. Ja zāļu bioloģiskā pieejamība ir augstāka nekā references zāļu bioloģiskā pieejamība, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt lielāka, nekā paredzēts, kā rezultātā var palielināties blakusparādību biežums un smagums. Ja bioloģiskā pieejamība zālēm ir zemāka nekā bioloģiskā pieejamība references zālēm, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt mazāka, nekā paredzēts, kā rezultātā var samazināties iedarbīgums un kavēties vai izpalikt terapeitiskā efektivitāte.

Ņemot to vērā, ieguvumu un riska attiecība zālēm, kuru bioekvivalence nav noteikta, nav pozitīva, jo nevar izslēgt problēmas sakarā ar drošumu/panesamību vai efektivitāti.

Papildus iesniegtajiem pētījumiem daži reģistrācijas apliecības īpašnieki iebilda, ka Haidarābādu *GVK Biosciences Pvt. Ltd* centrā Indijā tika veiktas dažas revīzijas un pārbaudes ar pozitīvu rezultātu un iebilde, ka, ņemot to vērā, šajā centrā veiktos bioekvivalences pētījumus var uzskatīt par pietiekami ticamiem, lai atbalstītu reģistrācijas apliecības izsniegšanu. Tomēr, ņemot vērā 2014. gada maija *ANSM* pārbaudes laikā iegūto rezultātu raksturu, nopietnību un apjomu attiecībā uz labu klīnisko praksi (*GCP*), šie argumenti nepierāda, ka uz minētajiem pētījumiem var paļauties. Patiešām, ikviena minētā revīzija un pārbaude, tostarp tās, kas ir izdarītas pētījuma centrā kopš *ANSM* pārbaudes un *GCP* konstatējumiem, nesniedz pietiekamu pārliecību, jo tajās varēja nekonstatēt nopietnus *GCP* pārkāpumus pat tad, ja tādi bija sastopami. Tādēļ *CHMP* nevar izslēgt pamatotās šaubas par kritiskiem *GCP* pārkāpumiem, kas ietekmējuši minētos pētījumus pētījuma centrā. Tāpēc *CHMP* uzskata, ka nevar atsaukties uz šiem pētījumiem, lai noteiktu bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto rezultātu un datu integritātes kontroļu ticamību nevar uzskatīt par pietiekamu, lai noteiktu bioekvivalenci, pamatojoties uz pētījumiem, kas veikti *GVK Bio* Haidarābādu centrā, un tāpēc tie nebija pieņemami, lai pamatotu zāļu reģistrāciju.

Vairāki reģistrācijas apliecības īpašnieki arī iebilda, ka farmakovigilances dati, kas iegūti par zālēm, nenorādīja uz nekādām problēmām, kas varētu liecināt par bioekvivalences neesamību, piemēram, samazinātu iedarbīgumu vai pasliktinātu drošumu un panesamību. Tomēr *CHMP* uzskata, ka jebkādu farmakovigilances signālu trūkumu konstatēšana nenodrošina pietiekamu pārliecību, jo nav pierādīts, ka varētu tikt izstrādātas farmakovigilances darbības, kas ļautu atklāt šādus signālus.

Daži reģistrācijas apliecības īpašnieki iesniedza rezultātus no bioekvivalences datiem, kuros lietotas references zāles, kas nav reģistrētas ES. Pamatojoties uz Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu, bioekvivalence ir jānosaka attiecībā uz ES references zālēm, un tāpēc iepriekš minētos pētījumus nevar uzskatīt par tādiem, kas atbilst 10. panta kritērijiem.

Daži reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza bioekvivalences datus no pētījuma, kas saistīts ar neatrisinātām, kritiskām *GCP* atradnēm. *CHMP* nolēma, ka kritiskas *GCP* atradnes neatļauj šos pētījumus izmantot, lai noteiktu bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm.

1. kategorijas zāles

Šajā kategorijā ir ietvertas zāles, kurām reģistrācijas apliecību īpašnieki nav iesnieguši jaunu bioekvivalences pētījuma pieprasījumu vai bioekvivalences pētījumu attiecībā uz ES references zālēm, kas veikts citur, nevis Haidarābādu *GVK Biosciences Pvt. Ltd* Indijā, vai arī zāles, kurām reģistrācijas apliecību īpašnieki nav iesnieguši atbildes. Tomēr daudzi reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza dažādus paziņojumus par ieguvumu un riska attiecību zālēm, kā aprakstīts iepriekšējā sadaļā. Šie paziņojumi tika rūpīgi izvērtēti.

Noslēgumā pierādījumu trūkuma dēļ attiecībā uz ES references zālēm *CHMP* nolēma, ka 1. kategorijas zālēm nevar noteikt iedarbīgumu un drošumu un tādēļ ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu.

2. kategorijas zāles

Šajā kategorijā ir ietvertas zāles, kurām reģistrācijas apliecības īpašnieki ir iesnieguši bioekvivalences pētījuma pieprasījumu [t. i., prasību ievērot bioekvivalences kritērijus, kas atbilst biofarmaceutiskajai klasifikācijas sistēmai, kā aprakstīts Vadlīniju par bioekvivalences izpēti (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III pielikumā], lai noteiktu bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm.

CHMP uzskata, ka zālēm, kas minētas IA pielikumā un satur levetiracetāmu, levocetirizīnu un metoklopramīdu, bioekvivalences pētījuma pieprasījums ir pieņemams. Tāpēc bioekvivalence ir noteikta, un ieguvumu un riska attiecība šīm zālēm saglabājas pozitīva. Tāpēc *CHMP* iesaka minētajām zālēm saglabāt reģistrācijas apliecības.

Atlikušajām 2. kategorijas zālēm (piemēram, zālēm IB pielikumā, tostarp, donepezilam) tika apzinātas šādas problēmas, kas nepieļauj noteikt bioekvivalenci attiecībā uz ES referenceszālēm:

- mutē šķīstošo zāļu formai nevar izslēgt zāļu absorbciju caur mutes dobumu;
- atšķirības sastāvā — pētāmās zāles satur kritiskas palīgvielas, kas var ietekmēt zāļu farmakokinētisko profilu (absorbciju).

Ja nav pierādīta bioekvivalence attiecībā uz ES references zālēm, nevar noteikt šo zāļu iedarbīgumu un drošumu un tādējādi ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par pozitīvu. Tāpēc *CHMP* iesaka apturēt reģistrācijas apliecības minētajām zālēm.

3. kategorijas zāles

Šajā kategorijā ir ietvertas zāles, kurām reģistrācijas apliecības īpašnieki ir iesnieguši datus no citiem bioekvivalences pētījumiem attiecībā uz ES references zālēm, nevis tiem, kas veikti Haidarābādu *GVK Biosciences Pvt. Ltd.*'s centrā Indijā.

CHMP uzskata, ka rezultāti no iesniegtajiem pētījumiem apstiprina bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm šādām 3. kategorijas zālēm (zālēm, kas minētas IA pielikumā un satur bendroflumetiazīdu, bosentānu, feksofenadīnu, lansoprazolu, neбиволolu un venlafaksīnu). Ieguvumu un riska attiecība šīm zālēm saglabājas pozitīva. Tāpēc *CHMP* iesaka minētajām zālēm saglabāt reģistrācijas apliecības.

Atlikušajām 3. kategorijas zālēm (zālēm, kas minētas IB pielikumā un satur klindamicīnu, esomeprazolu, fenoksimetilpenicilīnu, trimetazīnu) turpmāk minētās problēmas nepieļauj noteikt bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm, jo:

- nav skaidra pētāmo zāļu identitāte attiecībā uz reģistrētām (tirdzniecībā esošām) zālēm;
- nav iesniegts pilns bioekvivalences pētījuma ziņojums, bet tikai konspekts;
- references zāles nav reģistrētas ES;
- nav stacionāra režīma pētījuma par modificētām zālēm;
- nav vienas devas pētījuma par modificētām zālēm;
- ir iesniegts tikai konspekts par pilotpētījumu;
- pētāmajām zālēm pētījuma laikā bija beidzies derīguma termiņš;
- netika iesniegts pilns bioanalītisks ziņojums;
- bioekvivalences pētījuma pieprasījums zemākam stiprumam nav pieņemams, jo atbilstoši bioekvivalences vadlīnijām netika iesniegts salīdzinošais šķīdības tests.

Papildus izvērtēšanai *CHMP* atzīmēja, ka zāles, kas satur pravastatīnu, ir jāizslēdz no šīs procedūras, jo neatbilst tās jomai.

Ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā *ANSM* pārbaudes ziņojumu, pieejamos datus un visus iebildumus, ko kā atbildi iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki 2015. gada janvāra plenārsēdes laikā, *CHMP* nolēma, ka, ja trūkst pierādījumu par bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm, nevar noteikt attiecīgo zāļu iedarbīgumu, drošumu un panesamību.

Patiešām, ja nav noteikta bioekvivalence, no references zālēm uz ģenēriskām zālēm nevar ekstrapolēt zāļu iedarbīgumu, drošumu un panesamību, jo aktīvās vielas biopieejamība starp divām zālēm var atšķirties. Ja zāļu bioloģiskā pieejamība ir augstāka nekā references zāļu bioloģiskā pieejamība, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt lielāka, nekā paredzēts, kā rezultātā var palielināties blakusparādību biežums un smagums. Ja bioloģiskā pieejamība zālēm ir zemāka nekā bioloģiskā pieejamība references zālēm, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt mazāka, nekā paredzēts, kā rezultātā var samazināties iedarbīgums un kavēties vai izpalikt terapeitiskā efektivitāte. Ņemot vērā šīs neskaidrības un bažas par iespējamo iedarbīgumu, drošumu un panesamību, ieguvumu un riska attiecība attiecīgajām zālēm nav pozitīva.

Pamatojoties uz reģistrācijas apliecību īpašnieku atbilžu novērtējumu un ņemot vērā visus reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos iebildumus, *CHMP* secināja:

- zālēm (IA. pielikumā), kurām tika iesniegti citi bioekvivalences pētījumi, nevis pētījumi, kas veikti Haidarābādu *GVK Biosciences* centrā, vai arī iesniegta prasība ievērot bioekvivalences kritērijus, kas atbilst biofarmaceutiskajai klasifikācijas sistēmai, kā aprakstīts Vadlīniju par bioekvivalences izpēti (CPMP/EWP/QWP/1401/98) III pielikumā, lai noteiktu bioekvivalenci attiecībā uz ES references zālēm, un un kuras *CHMP* novērtēja un atzina par pozitīvām (piemēram, zāles, kuras satur bendroflumetiazīdu, bosentānu, feksofenadīnu, lansoprazolu, levetiracetāmu, levocetirizīnu, metoklopramīdu, nebivololu un venlafaksīnu), *CHMP* uzskata, ka bioekvivalence ir pierādīta.

Ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas minētas IA. pielikumā, saglabājas pozitīva, un *CHMP* iesaka saglabāt reģistrācijas apliecības šīm zālēm.

- Attiecībā uz zālēm (IB. pielikums), kurām nav iesniegti bioekvivalences dati, vai arī *CHMP* uzskata par šīm zālēm iesniegtos datus par nepilnīgiem, lai atbalstītu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību, *CHMP* uzskata, ka bioekvivalence attiecībā uz ES reģistrētām references zālēm nav noteikta, un tādēļ secināja, ka ziņas, kas atbalsta zāļu reģistrāciju, ir kļūdainas un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu ieguvumu un riska attiecība attiecīgajām zālēm nav pozitīva.

Tāpēc Komiteja rekomendē apturēt šīm zālēm (IB pielikums) reģistrācijas apliecību darbību, ja vien attiecīgās valsts kompetentās iestādes neuzskata šīs zāles par kritiskām. Zālēm, kas tiek uzskatītas par kritiskām, zāļu reģistrācijas apliecības apturēšana attiecīgajā valstī var tikt atlikta uz laika periodu, kas nepārsniedz divdesmit četrus mēnešus no Komisijas lēmuma pieņemšanas brīža. Ja šā perioda laikā dalībvalsts(-is) uzskata, ka zāles vairs nav kritiskas, ir jāpiemēro reģistrācijas apliecību darbības apturēšana.

Tām zālēm, ko attiecīgā dalībvalsts uzskata par kritiskām, divpadsmit mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāiesniedz bioekvivalences pētījums, kas veikts attiecībā uz references zālēm.

Zāles, kas minētas IB. pielikumā, ES dalībvalstī var tikt uzskatītas par kritiskām, pamatojoties uz iespējamu neatrisināmu medicīnisku vajadzību izvērtēšanu, ņemot vērā atbilstošas alternatīvas zāles attiecīgajā dalībvalstī un pēc vajadzības arī ārstējamās slimības smagumu.

Par zālēm, kurām ieteikts apturēt reģistrācijas apliecību darbību, *CHMP* nolēma, ka darbības apturēšanu varētu atcelt, ja tiek pierādīta bioekvivalence pret ES references zālēm, pamatojoties uz bioekvivalences pētījumu attiecībā uz ES references zālēm.

Atkārtotas pārskatīšanas procedūra

Pēc CHMP atzinuma pieņemšanas CHMP 2015. gada septembra sanāksmē saņēma atkārtotas pārskatīšanas pieprasījumu no šiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem:

1. *Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma un Labesfal Genéricos* (alendronātam);
2. *Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG un Torrent Pharma GmbH/Torrent Pharma SRL* (irbesartāna hidrohlortiazīdam un irbesartānam);
3. *Dr. Reddy's Laboratories (Apvienotā Karaliste) Ltd un betapharm Arzneimittel GmbH* (dipiridamolam un levetiracetāmam);
4. *Neo Balkanika* (neбиволоlam);
5. *Genericon Pharma Austria* (neбиволоlam).

Lai pamatotu atkārtotas pārskatīšanas pieteikumu, reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza pamatojumu, argumentējot, ka viņu uzņēmumu zāļu, uz kurām attiecas reģistrācijas apliecības apturēšana, ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva. CHMP ņēma vērā un izvērtēja iesniegtos pamatojumus.

CHMP secinājumi par reģistrācijas apliecību īpašnieku izvirzītajiem argumentiem sniegti turpmāk.

- **Atkārtotas pārskatīšanas pieteikums alendronātam**

Alendronāta terapijas nozīme pacientiem Reģistrācijas apliecību īpašnieki kā argumentu izmanto alendronāta terapijas nozīmīgumu pacientiem un zāļu nepārtrauktas pieejamības nozīmi sabiedrības veselības aizsardzībā.

Zināms, ka alendronāts ir nozīmīgas zāles pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai. Tomēr zāļu, kuru reģistrācijas apliecības ir apturētas, receptes var aizvietot ar citām ģenēriskām vai inovatīva zīmola zālēm. Turklāt pievienota atsauce uz CHMP viedokli, kurā norādīts, ka atsevišķas ES dalībvalstis var uzskatīt zāles par kritiskām, pamatojoties uz iespējamu neatrisināmu medicīnisku vajadzību izvērtēšanu, ņemot vērā atbilstošas alternatīvas zāles attiecīgajā dalībvalstī(-s) un pēc vajadzības arī ārstējamās slimības smagumu. Ja pamatojoties uz šiem kritērijiem, vietējās kompetentās iestādes dalībvalstīs uzskata, ka zāles ir kritiskas, attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības apturēšana var tikt atlikta uz laika periodu, kurā šīs zāles tiek uzskatītas par kritiskām (periods nedrīkst būt ilgāks par 24 mēnešiem kopš Komisijas lēmuma).

CHMP uzskata, ka šis arguments neaizstāj nepieciešamību noteikt bioekvivalenci ar ES references zālēm, lai secinātu par attiecīgo zāļu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību.

Ne visas pētījuma fāzes tika veiktas GVK Bio Sākotnējam iesniegumam reģistrācijas apliecības īpašnieks veica bioekvivalences pētījumu, kurā salīdzināja pārbaudāmās zāles alendronāta nātrija sāls 70 mg tabletes ar Eiropas inovatīvu zāļu Fosamax 70 mg tabletēm veseliem, pieaugušiem, vīriešu dzimuma cilvēkiem tukšā dūšā. Klīnisko fāzi veica GVK Bio; pētījuma bioanalītisko, farmakokinētisko un statistisko fāzi veica cita pētniecības līgumorganizācija.

Klīniskajā centrā, kurā veica pētījumu, noteica nopietnas atradnes, un, ņemot vērā noteikto trūkumu nopietnību, CHMP uzskata, ka klīniskais centrs nav uzticams. Tādēļ CHMP uzskata, ka plazmas paraugu analizēšana citā pētniecības līgumorganizācijā neattaisno faktu, ka ģenerētie dati nav uzticami.

CHMP uzskata, ka iepriekš aprakstītais reģistrācijas apliecību īpašnieku arguments neaizvieto nepieciešamību noteikt bioekvivalenci ar ES references zālēm, lai secinātu par attiecīgo zāļu pozitīvu ieguvumu un riska attiecību, un tādēļ ir atraidāms.

Jaunu zinātnisko datu iesniegšana Reģistrācijas apliecību īpašnieki informēja *CHMP*, ka ir uzsāktas darbības, lai veiktu jaunu bioekvivalences pētījumu. Informāciju ņēma vērā, bet, tā kā par šo bioekvivalences pētījumu nav iesniegti dati atbilstoši 31. pantā aprakstītajai procedūrai, pārskatīšanā to neizskatīja.

Tādēļ, lai zālēm noteiktu pozitīvu ieguvumu un risku attiecību, reģistrācijas apliecības īpašniekam vēl ir jānosaka bioekvivalence ar ES references zālēm.

Pēc reģistrācijas pieredze Reģistrācijas apliecības īpašnieks argumentē, izmantojot ilgtermiņa pēc reģistrācijas pieredzi sakarā ar alendronskābi saturošu preparātu lietošanu gandrīz septiņu gadu garumā.

CHMP ņēma vērā, ka kompetentajām iestādēm ziņotie farmakovigilances dati nenorāda par tādām problēmām kā samazināts iedarbīgums vai pasliktināts drošums un panesamība, kas varētu liecināt par bioekvivalences neesamību. Tomēr *CHMP* uzskata, ka ar farmakovigilances darbībām, visticamāk, nav noteikts signāls par iedarbīgumu vai drošumu un panesamību un ka farmakovigilances signāla neesamība nav pietiekams apliecinājums, lai bez pierādītas bioekvivalences ar ES references zālēm secinātu par pozitīvu ieguvumu un risku attiecību.

Kopumā atzīmēts, ka ģenērisku zāļu bioekvivalence ir jāpierāda saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantā noteiktajiem kritērijiem un Vadlīnijām par ekvivalences izpēti.

Iepriekš minēto iemeslu dēļ trūkstošos pierādījumus par bioekvivalenci nevar aizvietot ar pēc reģistrācijas pieredzes datiem.

- **Atkārtotas pārskatīšanas pieteikums irbesartānam un irbesartāna hidrohlortiazīdam**

Irbesartānam noteiktā bioekvivalence, salīdzinot ar references zālēm, kas nav ES: irbesartāna 75, 150 un 300 mg tablešu ES reģistrācijas apliecības dokumentācijā norādīts, ka veikts bioekvivalences pētījums ar irbesartāna 300 mg apvalkotām tabletēm, salīdzinot ar ES references zālēm — *APROVEL* 300 mg apvalkotām tabletēm. Pēc Austrālijas (AU) ģenērisko zāļu dokumentācijas iesnieguma tika veikts bioekvivalences pētījums, izmantojot irbesartāna 300 mg apvalkotās tabletes un salīdzinot tās ar AU references zāļu *AVAPRO* 300 mg apvalkotām tabletēm, kas pieejamas Austrālijas tirgū.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka AU pētījumā iegūtie dati joprojām ir piemērojami ES. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 10. pantam "iespējama interpretācija" un nav precīzi norādīts, ka izmantojamas ES references zāles. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka tas ir minēts tikai Vadlīnijās par bioekvivalences izpēti. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka, atkārtojot bioekvivalences pētījumu, tiktu apstiprināts tas, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks jau zina, t. i., ka pārbaudāmās irbesartāna zāles ir bioekvivalentas ar ES references zālēm. Šādā gadījumā brīvprātīgie tiktu pakļauti zāļu iedarbībai bez skaidras nepieciešamības, kas nav pieņemami no ētikas viedokļa.

Ģenēriskām zālēm, kas reģistrētas atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktam, priekšnoteikums ir bioekvivalences noteikšana, salīdzinot ar references zālēm. References zālēm ir jābūt reģistrētām ES, ievērojot iepriekšminētās Direktīvas 6. pantā aprakstītās ES procedūras un atbilstoši 8. pantā aprakstītajām ES prasībām.

Neņemot vērā iepriekš minēto prasību, *CHMP* pārskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku argumentāciju un no zinātniskās perspektīvas secināja, ka ar nodrošinātajiem datiem nav pierādīts, ka AU un ES references zāles ir identiskas (piemēram, ražošanas vietas nav zināmas, kvantitatīvie sastāvi nav zināmi).

Nodrošinātie pētījumi nepierāda bioekvivalenci ar ES reģistrētajām references zālēm. Kopsavilkumā *CHMP* uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtie dati nav piemēroti, lai atbalstītu zāļu ieguvumu un riska pozitīvu attiecību.

Irbesartāna hidrohloriazīdam noteiktā bioekvivalence, salīdzinot ar references zālēm, kas nav ES: Irbesartāna hidrohloriazīda 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg un 300 mg/25 mg ES reģistrācijas apliecības dokumentācijā ir dati, ka veikti irbesartāna + hidrohloriazīda 300/25 mg apvalkotu tablešu bioekvivalences pētījumi, salīdzinot tos ar ES references zāļu *COAPROVEL* 300/25 mg apvalkotām tabletēm. Pēc AU ģenērisko zāļu dokumentācijas iesniegšanas tika veikts bioekvivalences pētījums, izmantojot *Alembic* irbesartāna hidrohloriazīda apvalkotās tabletes 300 mg/25 mg un salīdzinot tās ar AU references zāļu *AVAPRO HCT* 300 mg apvalkotām tabletēm, kas pieejamas Austrālijas tirgū.

Pamatojoties uz tādu pašu argumentāciju kā iepriekš aprakstītajam irbesartānam, reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka AU pētījumā iegūtie dati joprojām ir piemērojami ES. Izskatot reģistrācijas apliecības īpašnieka argumentāciju, *CHMP* apstiprina savu viedokli un uzskata, ka reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtie dati nav piemēroti, lai atbalstītu zāļu ieguvumu un riska pozitīvu attiecību.

- **Atkārtotas pārskatīšanas pieteikums levetiracetāmam un dipiridamolam**

Jauni zinātniskie dati Reģistrācijas apliecību īpašnieki ir iesnieguši bioekvivalences pētījumu levetiracetāmam un jaunu bioekvivalences pētījumu par dipiridamolu. Pirms sākotnējā lēmuma pieņemšanas reģistrācijas apliecību īpašnieki nebija iesnieguši iepriekš minētos zinātniskos datus.

Kā noteikts Regulas (EK) Nr. 726/2004 62. panta 1. punkta ceturtajā ievilkumā un Direktīvas 2001/83/EK 32. panta 4. punkta trešajā ievilkumā, "pārskatīšanas procedūra attiecas tikai uz pieteikuma iesniedzēja sākotnēji norādītajiem atzinuma punktiem un var pamatoties tikai uz zinātniskajiem datiem, kas bijuši pieejami tad, kad komiteja pieņēmusi sākotnējo atzinumu". Tādēļ pārskatīšanas procedūrā nevar izskatīt šos zinātniskos datus.

Haidarābādu GVK Bio centra pozitīvā pārbaudē un revīziju vēsture Reģistrācijas apliecību īpašnieki argumentēja, ka, pamatojoties uz faktu, ka Zāļu un veselības aprūpes izstrādājumu regulatorās aģentūras (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency — MHRA*) (Apvienotā Karaliste) veiktajā revīzijā centrā veiktajam pētījumam nenoteica nevienu kritisku vai svarīgu *GCP* pārkāpumu, *CHMP* secinājumiem, ka *GVK Bio* iestādē veiktie pētījumi, pierādot bioekvivalenci, nav uzticami, nav pamatojuma. Reģistrācijas apliecību īpašnieki vēl norāda, ka uzmanība pievēršama *GVK Bio* klientu atzinumam par *GCP* revīzijām (t. i., norādot, ka šīs revīzijas neatbilda standartiem, jo *GVK Bio* iestādē netika konstatēti nozīmīgi *GCP* pārkāpumi). Reģistrācijas apliecību īpašnieki argumentē, ka šo vispārinājumu var attaisnot tikai tad, ja tiek nodrošināti pierādījumi, ka atsevišķas revīzijas nav veiktas atbilstoši noteiktajam standartam, un ka šādi pierādījumi nav nodrošināti.

CHMP atzīst, ka Haidarābādu *GVK Bio* ilgākā laika posmā *GVK* klienti veica vairākas revīzijas un kompetentas iestādes veica pārbaudes, nenosakot kritiskas atradnes. Tomēr *CHMP* uzskata, ka 2014. gadā *ANSM* konstatējumi bija nozīmīgi jautājumā par ietekmi uz pētījumu integritāti.

Reģistrācijas apliecību īpašnieku nodrošinātie rezultāti un datu integritātes kontroles netika uzskatītas par pietiekamām, lai ignorētu *ANSM* pārbaudes rezultātus *GVK Bio* Haidarābādu centrā.

Turklāt regulējošo iestāžu pārbaudes tiek veiktas atbilstoši paraugu ņemšanas procesam, kad detalizēti tiek aplūkotas konkrētas darbības atsevišķas daļas, lai noteiktu, vai to izpilde atbilst visām attiecīgajām vadlīnijām un tiesību aktiem. Tas nozīmē, ka noteiktas pārbaudes veiksmīgs iznākums nav uzskatāms par garantiju, ka visi procesi notiek pareizi un ir saderīgi ar *GCP*. Tāpat nav pieļaujama iepriekšējo pārbaudē atradņu ignorēšana.

Kopumā CHMP secināja, ka GVK Bio nenodrošināja pierādījumus, kas apliecinātu, ka problēma aprobežojās ar noteiktu laika periodu, noteiktiem klīniskajiem pētījumiem vai noteiktiem darbiniekiem un klīniskajām darbībām. Tāpēc CHMP nolēma, ka visi bioekvivalences pētījumi ar klīniskiem izmeklējumiem Haidarābādu GVK Bio centrā Indijā neapliecina ieguvumu un riska attiecību un rezultāti ir uzskatāmi par neuzticamiem zālēm, kuras pētītas šajā centrā jau kopš 2004. gada, kad GVK Bio uzsāka šīs darbības.

Tādēļ CHMP secina, ka nevar neapstrīdami izslēgt, ka kritiski GCP pārkāpumi centrā nav ietekmējuši citu centrā veikto bioekvivalences pētījumu zinātnisko datu integritāti un ka tādēļ pētījumi joprojām ir neuzticami. CHMP uzskata, ka šos pētījumus nevar izmantot bioekvivalences noteikšanai ar ES references zālēm un lai tādēļ atbalstītu ģenērisku zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanu.

- **Pārskatīšanas pieteikums nebivololam Neo-Balkanika**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvo, ka nav saņēmis oficiālu paziņojumu par zāļu iekļaušanu pārskatīšanas procedūrā atbilstoši 31. pantam. Tādēļ, respektējot uzņēmuma aizstāvēšanās tiesības, pārskatīšanas posmā iesniegtā informācija tika ņemta vērā.

Neo-Balkanika iesniedza bioekvivalences pētījumu (PK-05-035), kas jau bija iesniegts pārskatīšanas procedūrā, lai atbalstītu nebivolola 5 mg tablešu reģistrācijas apliecības, izmantojot tādu pašu kvalitatīvo un kvantitatīvo sastāvu, kā arī tos pašus ražotājus. CHMP jau bija izvērtējusi šo pētījumu un secinājusi, ka tas ir pieņemams bioekvivalences pierādījums un ka attiecīgo reģistrācijas apliecību ieguvuma un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu.

Noslēgumā tika apstiprināta bioekvivalence ar ES reģistrētām references zālēm, un tādēļ var secināt, ka nebivolola/Neo Balkanika ieguvuma/riska attiecība ir pozitīva.

- **Pārskatīšanas pieteikums nebivololam Genericon Pharma Austria**

Pārskatīšanas laikā reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par nebivolola bioekvivalences pētījumu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks neizmantoja tiesības iesniegt iepriekš minētos zinātniskos datus pirms sākotnējā lēmuma pieņemšanas.

Kā noteikts Regulas (EK) Nr. 726/2004 62. panta 1. punkta ceturtajā ievilkumā un Direktīvas 2001/83/EK 32. panta 4. punkta trešajā ievilkumā, "pārskatīšanas procedūra attiecas tikai uz pieteikuma iesniedzēja/reģistrācijas apliecības sākotnēji norādītajiem atzinuma punktiem un var pamatoties tikai uz zinātniskajiem datiem, kas bijuši pieejami tad, kad komiteja pieņēmusi sākotnējo atzinumu". Tādēļ pārskatīšanas procedūrā nevar izskatīt šos zinātniskos datus.

- **Kopējie secinājumi par pārskatīšanu**

Pamatojoties uz pieejamo datu kopumu, tostarp sākotnējā izvērtēšanas procedūrā iesniegto informāciju un reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegto detalizēto informāciju par pārskatīšanu, CHMP:

- secināja, ka nebivolola/Neo Balkanika ieguvumu un risku attiecība ir pozitīva, tādēļ nebivolols/Neo Balkanika tiek iekļauts zāļu sarakstā, kas tiek rekomendēts reģistrācijas apliecības saglabāšanai;
- apstiprināja iepriekšējo ieteikumu apturēt to zāļu reģistrācijas apliecības, kurām nav noteikta bioekvivalence, salīdzinot ar ES references zālēm.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja izvērtēja pārskatīšanas procedūru, kas veikta saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu zālēm, kas saistītas ar *GVK Bio* procedūru;
- Komiteja pārskatīja visus pieejamos datus un informāciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki, kā arī informāciju, ko iesniedza *GVK Bio*;
- Komiteja ņēma vērā reģistrācijas apliecību īpašnieku rakstveida skaidrojumu sniegšanas laikā sniegtos pamatojumus;
- pamatojoties uz Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu, Komiteja nolēma, ka zīņas, kas atbalsta zāļu reģistrāciju, ir kļūdainas un ieguvumu un riska attiecība nav pozitīva reģistrācijas apliecībām zālēm, par kurām nav iesniegti bioekvivalences dati vai pamatojums, vai arī *CHMP* uzskata, ka iesniegtie dati ir nepietiekami attiecībā uz ES references zālēm (I.B pielikums);
- Komiteja nolēma, ka reģistrētām zālēm, kas minētas IA. apakšpunktā un satur bendroflumeiazīdu, bosentānu, feksofenadīnu, lansoprazolu, levetiracetāmu, levocetirizīnu un metoklopramīdu, apstiprinātajām indikācijām ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *CHMP* iesaka:

- a. apturēt reģistrācijas apliecību darbību zālēm, kurām nav iesniegti bioekvivalences dati vai pamatojums, vai arī *CHMP* uzskata, ka iesniegtie dati ir nepietiekami attiecībā uz ES references zālēm (IB pielikums), jo zīņas, kas atbalsta zāļu reģistrāciju, ir kļūdainas un ieguvumu un riska attiecība saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu nav pozitīva.

Nosacījumi, lai atceltu reģistrācijas apliecību apturēšanu, ir izklāstīti III pielikumā.

Tādēļ *CHMP* vienprātīgi ieteica apturēt zāļu, kas minētas IB pielikumā, reģistrācijas apliecības.

Dažas šīs zāles attiecīgajā ES dalībvalstī var tikt uzskatītas par kritiskām sakarā ar iespējamu neatrisināmu medicīnisku vajadzību izvērtēšanu, ņemot vērā piemērotu alternatīvu zāļu pieejamību attiecīgajā dalībvalstī(-īs) un attiecīgi arī ārstējamās slimības smagumu. Ja pamatojoties uz šiem kritērijiem, vietējās kompetentās iestādes dalībvalstīs uzskata, ka zāles ir kritiskas, attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības apturēšana var tikt atlikta uz laika periodu, kurā šīs zāles tiek uzskatītas par kritiskām. Šis atlikšanas periods nedrīkst pārsniegt divdesmit četrus mēnešus no Komitejas lēmuma pieņemšanas dienas. Ja šā perioda laikā dalībvalsts/-is uzskata, ka zāles vairs nav kritiskas, ir jāpiemēro reģistrācijas apliecību darbības apturēšana. Tām zālēm, ko attiecīgā dalībvalsts(-is) uzskata par kritiskām, divpadsmit mēnešu laikā pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāiesniedz bioekvivalences pētījums, kas veikts attiecībā uz ES reģistrētām references zālēm;

- b. saglabāt zāļu reģistrācijas apliecības zālēm, kurām ir noteikta bioekvivalence attiecībā uz ES references zālēm (IA. pielikums), jo ieguvumu un riska attiecība šīm reģistrētajām zālēm ir pozitīva.