

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Bioekvivalence (BE) ir nepieciešama, lai secinātu, ka efektivitātes un drošuma dati ir līdzvērtīgi tiem, kas noteikti atsauces zālēm, kuru reģistrācijas apliecība un reģistrācijas apliecības pieteikums atbilst Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktam.

Uzņēmums *Micro Therapeutic Research Labs Ltd.* ir pētniecības līgumorganizācija (CRO), kas vada bioekvivalences pētījumu klīniskās daļas, no kurām dažas ir izmantotas par pamatu zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem Eiropas Savienībā.

Uzņēmuma *Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd.* (Čennai, Indijā) telpās Austrijas Federālais veselības aprūpes drošības birojs (*Austrian Federal Office for Safety in Healthcare — BASG*) un Nīderlandes Veselības aprūpes inspekcija (*Health Care Inspectorate of the Netherlands — IGZ*) pēc labas klīniskās prakses (LKP) atbilstības pārbaudes 2016. gada februārī konstatēja kritiskus rezultātus.

Turklāt tika pārbaudīts uzņēmuma *Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd.* telpās Kojamputūrā veiktais pētījums. Gan Čennai, gan Kojamputūrā tika ievēroti identiski nosacījumi.

Ņemot vērā kritiskos pārbaudes rezultātus un pienākumu gādāt par sabiedrības veselības aizsardzību Eiropas Savienībā, vairākas dalībvalstis uzskatīja, ka Eiropas Savienības interesēs ir nodot šo lietu izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā (CHMP) un lūgt, lai tā izvērtē minēto datu ietekmi uz to zāļu ieguvumu un riska attiecību, kas tika reģistrētas dalībvalstīs, pamatojoties uz attiecīgajiem minētajos centros īstenotajiem pētījumiem no 2012. gada jūnija līdz 2016. gada jūnijam, vai kuru reģistrācijas apliecību pieteikumi (MAA) vēl tiek izskatīti.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu dalībvalstis lūdza CHMP paust savu viedokli par to, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības ir saglabājamās, izmaināmas, apturamas vai anulējamas un vai reģistrācijas apliecību pieteikumi ir jāapstiprina.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Austrijas un Holandes iestāžu pārbažu rezultāti rada nopietnas bažas par *Micro Therapeutics Research Ltd.* (Indijā) ieviestās kvalitātes pārvaldības sistēmas piemērotību. Dati, kas iesniegti no bioekvivalences pētījumiem kompetentajām iestādēm nolūkā pierādīt attiecīgo zāļu un oriģinālo zāļu bioekvivalenci, nav uzskatāmi par ticamiem. Līdz ar to šo zāļu bioekvivalence nav noteikta.

Ņemot vērā procedūras laikā iesniegtos datus par zālēm *Tadalafil Mylan* 2,5 mg, 5 mg, 10 mg un 20 mg; *Paracetamol DAWA 1000 mg* apvalkotām tabletēm; *Memantine Pharmascope* 10 mg un 20 mg; *Memantine DAWA* 10 mg un 20 mg; *Morysa* 10 mg un 20 mg — *SVUS Pharma a.s.*; *Bendroflumetiazid Alternova* 2,5 mg un 5 mg tabletēm, CHMP secināja, ka bioekvivalence ar ES atsauces zālēm ir pierādīta, un ieteica saglabāt šīs reģistrācijas apliecības. Par *Hydrokortison Alternova (Orifarm)* un *Hydrokortison BBS* reģistrācijas apliecību pieteikumiem CHMP secināja, ka dalībvalstij(-īm) būs jāizvērtē, vai saikne starp ieteiktajām zālēm un zālēm, kas aprakstītas literatūrā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 1. pielikumu, ir pietiekami izveidota atbilstoši pieteikumiem, kā norādīts Direktīvas 2001/83/EK 10. panta a) apakšpunktā ("vispārārstīta lietošana").

Ja zāļu bioekvivalence ar ES atsauces zālēm netiek pierādīta, Direktīvas 2001/83/EK 10. pantā noteiktās prasības ir atzīstamas par neizpildītām, attiecīgo zāļu efektivitāte un drošums nav nosakāmi un tādējādi šo zāļu ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu. Līdz ar to CHMP iesaka apturēt visu pārējo šajā pārvērtēšanas procedūrā izvērtējamo zāļu reģistrācijas apliecību darbību, jo to bioekvivalence ar ES atsauces zālēm nav pierādīta.

Turklāt Komiteja iesaka apturēt attiecīgo reģistrācijas apliecību darbību, ja vien attiecīgās valsts kompetentās iestādes neuzskata šīs zāles par vitāli nepieciešamām.

Lēmumu atzīt kādu no reģistrētajām zālēm par vitāli nepieciešamām ES dalībvalstis pieņem, izvērtējot gan medicīnas nozares vajadzības, ko citādi nevar apmierināt, gan attiecīgi ārstējamo slimību, kā arī apsverot piemērotu alternatīvo zāļu pieejamību attiecīgajās ES dalībvalstīs.

Ja zāles tiek uzskatītas par vitāli nepieciešamām, to reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu attiecīgajā(s) ES dalībvalstī(s) var atlikt uz periodu, kas nepārsniedz divdesmit četrus (24) mēnešus no Komisijas lēmuma pieņemšanas dienas. Ja šajā periodā ES dalībvalsts(-is) nolemj, ka zāles vairs nav uzskatāmas par vitāli nepieciešamām, attiecīgās reģistrācijas apliecības darbība ir jāaptur.

Attiecībā uz visu pārējo zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem *CHMP* uzskata, ka pieteikuma iesniedzēji nav iesnieguši informāciju, kas pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm, un līdz ar to šie reģistrācijas apliecību pieteikumi pašlaik neatbilst reģistrācijas apliecības piešķiršanas kritērijiem.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 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 *Micro Therapeutic Research Labs Limited* laikā no 2012. gada jūnija līdz 2016. gada jūnijam;
- Komiteja izskatīja visus pieejamos datus un informāciju, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki/pieteikuma iesniedzēji, kā arī *Micro Therapeutic Research Labs Limited*;
- Komiteja secināja, ka dati, ar kuriem pamato reģistrācijas apliecību un reģistrācijas apliecību pieteikumus, nav pareizi un ka ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu:
 - reģistrētajām zālēm, par kurām tika iesniegti alternatīvi dati vai pamatojums, bet kurus *CHMP* uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm;
 - reģistrācijas apliecību pieteikumiem, par kuriem netika iesniegti alternatīvi dati vai pamatojums;
- Komiteja secināja, ka gan reģistrācijas apliecībai, gan reģistrācijas apliecību pieteikumiem gadījumos, kad bija pieejami alternatīvi dati, lai izveidotu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm, ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu.

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

- a. reģistrācijas apliecību darbība zālēm, par kurām bioekvivalences dati vai pamatojums netika iesniegti vai par kurām iesniegtos datus *CHMP* uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm, ir jāaptur, jo dati, ar kuriem pamatoja reģistrācijas apliecības, nav pareizi un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu šo reģistrācijas apliecību ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu.

Izvērtējot gan medicīnas nozares vajadzības, ko citādi nevar apmierināt, gan attiecīgi ārstējamo slimību, un apsverot piemērotu alternatīvo zāļu pieejamību attiecīgajā ES dalībvalstī, atsevišķas ES dalībvalstis var atzīt kādu no šīm reģistrētajām zālēm par vitāli nepieciešamām. Ja, pamatojoties uz šādiem kritērijiem, ES dalībvalsts attiecīgās kompetentās iestādes atzīst zāles par vitāli nepieciešamām, attiecīgās(-o) reģistrācijas apliecības(-u) darbības apturēšanu var atlikt uz periodu, kurā zāļu pieejamība ir uzskatāma par vitāli nepieciešamu. Šis atlikšanas periods nedrīkst pārsniegt divdesmit četrus mēnešus no Komitejas lēmuma pieņemšanas dienas. Ja šajā periodā ES dalībvalsts nolemj, ka zāles vairs nav uzskatāmas par vitāli nepieciešamām, attiecīgās(-o) reģistrācijas apliecības(-u) darbība ir jāaptur. Ja kāda no

ES dalībvalstīm uzskata zāles par vitāli nepieciešamām, attiecīgo zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz informācija par šo zāļu un ES atsauces zāļu bioekvivalences pētījumu, kas īstenots 12 mēnešu laikā no Komisijas lēmuma pieņemšanas dienas;

Pirms reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāuzrāda bioekvivalences dati ar derīgām ES atsauces zālēm, pamatojoties uz attiecīgiem datiem atbilstoši Direktīvas 2001/83/EK 10. panta prasībām (piemēram, veikts bioekvivalences pētījums ar ES atsauces zālēm).

- b. Reģistrācijas apliecību pieteikumi, par kuriem nebija iesniegti dati vai pamatojums, vai par kuriem *CHMP* iesniegtos datus uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm, 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 2001/83/EK 26. pantu ir uzskatāms par nelabvēlīgu.
- c. Reģistrācijas apliecības zālēm, kurām tika noteikta bioekvivalence ar ES atsauces zālēm, ir jā saglabā, jo šo reģistrācijas apliecību ieguvuma un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu.
- d. Bioekvivalence ar apstiprinātām ES atsauces zālēm tika noteikta *CHMP* atzinuma Ia pielikumā uzskaitītajiem reģistrācijas apliecību pieteikumiem.