

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Austrijas Federālais veselības aprūpes drošības birojs (*BASG*) un Vācijas Federālais zāļu un medicīnisko ierīču institūts (*BfArM*) 2019. gada 14.–17. oktobrī kopīgi veica Labas klīniskās prakses (LKP) inspekciju pētniecības līgumorganizācijā (PL) *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.*, kas atrodas Navimumbajā 400 701, Indijā. Inspekcija bija vērsta uz bioekvivalences pētījumu, kuru šī PL 2018. gadā un 2019. gadā veica ar vielu doksorubicīnu. Inspekcijas laikā tika izdarīti turpmāk aprakstītie kritiskie novērojumi, kas rada nopietnas bažas par šā bioekvivalences pētījuma uzticamību.

- Tika konstatēts, ka vairākām pētāmajām personām bija ārkārtēji līdzīgi brīvā doksorubicīna un doksorubicinola FK profili. Pamatojoties uz inspekcijas laikā veikto pārbaudi, bija skaidrs, ka pētāmie paraugi nevarēja būt nejauši sajaukti. Profili bija tik līdzīgi, ka šo līdzību nevarēja izskaidrot, un bija nopietnas šaubas par to, vai ziņotās koncentrācijas vērtības ir iegūtas no šīm pētāmajām personām.
- Inspekcijas laikā pētījuma personāls tīši dokumentēja nepareizu telpas temperatūru, lai izliktos, ka telpas temperatūra paraugu apstrādes zonā ir pieņemamajā diapazonā.

BASG un *BfArM* veiktajā inspekcijā konstatēto faktu smaguma pakāpe un apmērs rada nopietnas bažas par *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* kvalitātes vadības sistēmas piemērotību un par kopējo uzticamību datiem, ko šī PL ir ģenerējusi kopš pētījumu centra izveides *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* vārdā un ko tā iesniedza, lai pamatotu zāļu reģistrācijas apliecības pieteikumus ES.

Tāpēc Vācija (*BfArM*) 2020. gada 19. februārī ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un lūdza *CHMP* izvērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz riska un ieguvumu samēru zālēm, kuras ir reģistrētas ES, pamatojoties uz *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* veiktajiem pētījumiem kopš pētījumu centra izveides *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* vārdā, vai kuru reģistrācijas apliecības pieteikumi tiek izskatīti, un lūdza izdot ieteikumu par šo zāļu reģistrācijas apliecību saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu ģenērisko zāļu pieteikumos būtisks ir bioekvivalences jēdziens. Bioekvivalenci nosaka nolūkā pierādīt, ka ģenēriskajām zālēm un atsaucēs zālēm ir līdzvērtīga biofarmaceutiskā kvalitāte, lai varētu atsaukties uz preklīniskām pārbaudēm un klīniskiem pētījumiem ar atsaucēs zālēm.

Ja bioekvivalence nav noteikta, informāciju par ģenērisko zāļu drošumu un efektivitāti nevar ekstrapolēt, pamatojoties uz ES atsaucēs zālēm, jo aktīvās vielas biopieejamība abām zālēm var atšķirties. Ja ģenērisko zāļu biopieejamība pārsniedz atsaucēs zāļu biopieejamību, aktīvās vielas iedarbība uz pacientiem var būt lielāka, nekā paredzēts, un tas var potenciāli palielināt blakusparādību biežumu vai smaguma pakāpi. Ja ģenērisko zāļu biopieejamība ir mazāka nekā atsaucēs zālēm, aktīvā viela var iedarboties uz pacientiem mazākā mērā, nekā paredzēts, un tas var potenciāli mazināt efektivitāti, kavēt terapeitisko iedarbību vai pat padarīt ārstēšanu neefektīvu.

Nemot vērā *BASG* un *BfArM* kopīgi veiktajā LKP inspekcijā uzņēmumā *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* konstatēto faktu smaguma pakāpi un apmēru, kas rada nopietnas bažas par *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* kvalitātes vadības sistēmas piemērotību un kopējo uzticamību datiem, ko šī PL ir ģenerējusi un iesniegusi, lai pamatotu zāļu reģistrācijas apliecības pieteikumus ES, dati no visiem bioekvivalences pētījumiem, ko *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* veikusi kopš pētījumu centra izveides *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* vārdā un kas iesniegti kompetentajām iestādēm nolūkā pierādīt šo zāļu un oriģinālo zāļu bioekvivalenci, nav uzskatāmi par uzticamiem.

Tā kā nav uzticamu datu, kas pierādītu bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm, riska un ieguvumu samēru zālēm, kuras ir reģistrētas vai par kurām iesniegts reģistrācijas apliecības pieteikums,

pamatojoties tikai uz *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* izstrādātajiem datiem bioekvivalences pierādīšanai, nevar uzskatīt par pozitīvu, jo nevar izslēgt ar drošumu/panesamību vai efektivitāti saistītu problēmu iespējamību.

Kaut gan tiek atzīts, ka iepriekš uzņēmumā *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.*, Indijā, veiktajās revīzijās vai inspekcijās bija pozitīvi rezultāti, uzskata, ka *BfArM* un *BASG* 2019. gadā kopīgi veiktajā inspekcijā novērotie fakti atspoguļo plašākas problēmas saistībā ar uzņēmuma kultūru un kvalitātes vadību. Šīs problēmas var ietekmēt visas pētījuma norises jomas, tāpēc sava rakstura dēļ tās ir vai nu grūti identificēt, vai neiespējami atklāt inspekcijas laikā. Ņemot vērā kopīgajā inspekcijā konstatēto faktu būtību, smaguma pakāpi un apmēru, neviena cita šajā pētījumu centrā veiktā inspekcija nevarētu nodrošināt pietiekamu pārliecību, jo tajās, iespējams, netika atklāti smagi LKP pārkāpumi, pat ja tie pastāvēja. Tāpēc uzskata, ka šie argumenti neliecina, ka uz minētajiem pētījumiem var paļauties. *CHMP* nevar bez pamatotām šaubām izslēgt to, ka kritiskie LKP pārkāpumi pētījumu centrā ir ietekmējuši minētos pētījumus, un uzskata, ka uz šiem pētījumiem nevar pamatoties, nosakot attiecīgo zāļu bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm.

Ir iesniegti rezultāti no ASV veikta bioekvivalences pētījuma ar ASV atsaucēs zālēm. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu ir jānosaka bioekvivalence ar ES atsaucēs zālēm. Tāpēc rezultāti no bioekvivalences pētījumiem, kuros nav izmantotas ES atsaucēs zāles, netiek pieņemti minētās bioekvivalences pierādīšanai.

Ja zāļu bioekvivalence ar ES atsaucēs zālēm nav pierādīta, Direktīvas 2001/83/EK 10. pantā noteiktās prasības ir atzīstamas par neizpildītām, attiecīgo zāļu efektivitāte un drošums nav nosakāmi un tādējādi šo zāļu riska un ieguvumu samērs nav uzskatāms par pozitīvu. Tāpēc *CHMP* iesaka apturēt reģistrācijas apliecību darbību visām zālēm, uz kurām attiecas šī pārskatīšanas procedūra.

Attiecībā uz šajā pārskatīšanas procedūrā ietvertajiem zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem *CHMP* uzskata, ka iepriekš izskaidroto iemeslu dēļ pieteikumu iesniedzēji nav iesnieguši informāciju, kas ļautu noteikt bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm, līdz ar to šie reģistrācijas apliecību pieteikumi pašlaik neatbilst reģistrācijas apliecības piešķiršanas kritērijiem.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- *CHMP* ievēroja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu attiecībā uz reģistrācijas apliecībām un reģistrācijas apliecību pieteikumiem zālēm, kuru bioekvivalences pētījumu klīniskās un/vai bioanalīzes daļas tika īstenotas *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.*, kas atrodas Navimumbajā, Indijā, kopš pētījumu centra izveides *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* vārdā;
- *CHMP* izskatīja pieejamos datus un informāciju, ko iesniedza RAĪ/pieteikuma iesniedzēji, kā arī *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* sniegto informāciju.
- *CHMP* uzskatīja, ka citi bioekvivalences dati vai pamatojumi, kas iesniegti dzelzs saharozes vai amoksicilīna reģistrācijas pamatošanai, nebija pietiekami, lai varētu noteikt bioekvivalenci ar ES atsaucēs zālēm. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka nekāda *Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.* sniegtā jaunā informācija nemaina inspekcijas grupu izdarītos secinājumus.
- *CHMP* secināja, ka dati, kas pamato reģistrācijas apliecības/reģistrācijas apliecības pieteikumus, ir nepareizi un ka visu I pielikumā uzskaitīto reģistrēto zāļu un reģistrācijas apliecības piešķiršanai pieteikto zāļu riska un ieguvumu samērs ir uzskatāms par nelabvēlīgu.
- Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *CHMP* secināja, ka:

- a. ir jāaptur 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 atsaucēs zālēm (I pielikums), jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecības, ir nepareizi un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu šo reģistrācijas apliecību riska un ieguvumu samērs nav uzskatāms par pozitīvu.

Nosacījums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai ir izklāstīts 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 (I pielikums), neatbilda zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanas kritērijiem, jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecības, ir nepareizi un šo reģistrācijas apliecību riska un ieguvumu samērs saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 26. pantu ir uzskatāms par nelabvēlīgu.