

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

No 2015. gada 29. septembra līdz 9. oktobrim ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (FDA) īstenoja labas klīniskās prakses (GCP) pārbaudi bioanalīzes centrā *Semler Research Centre Private Ltd*, adrese: 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore 560 078, Indija.

Pārbaudes gaitā tika konstatēti būtiski pārkāpumi, to skaitā gadījumi, kad no pētījumu dalībniekiem ņemtie paraugi tika aizvietoti vai ar tiem tika manipulēts. Konstatējumi, par kuriem ziņots pārbaudes gaitā, vedina nopietni apšaubīt centrā iegūto bioekvivalences pētījumu (to klīniskās un bioanalīzes daļas) datu ticamību. Pamatojoties uz bažām par datu integritāti, FDA ir nolēmusi, ka *Semler Research Private Limited* centrā, kas atrodas Bengalūru (*Bangalore*), Indijā, īstenoto klīnisko un bioanalīzes pētījumu dati nav pieņemami.¹

Arī Pasaules Veselības organizācija (PVO) 2015. gada 27.–31. janvārī un atkārtoti 2015. gada 2.–5. decembrī veica pārbaudi minētajā bioanalīzes centrā un *Semler* klīniskās izpētes centrā, kas atrodas PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, Indijā, lai noteiktu atbilstību labas laboratorijas prakses (GLP) un GCP prasībām. Pārbaudes gaitā tika konstatētas kritiskas un būtiskas neatbilstības, tāpēc PVO publicēja paziņojumu par bažām². PVO secināja, ka konstatējumi liecina par vispārīgām vai sistemātiskām neatbilstībām vispārēji apstiprinātajiem kvalitātes standartiem un ka par šīm neatbilstībām nav vainojama viena vai dažas personas, kas darbojas ārpus kvalitātes pārvaldības sistēmas. Pamatojoties uz šiem secinājumiem, PVO Pirmskvalifikācijas komanda (PQT) ieteica nekavējoties apturēt visas tās dokumentācijas iesniegšanu, kas pilnībā vai daļēji balstās uz datiem, kuri iegūti ar *Semler* starpniecību, līdz tiks konstatēts, ka PVO lēmuma pamatā esošās nepilnības ir pienācīgi novērstas.

FDA un PVO pārbažu rezultāti vieš nopietnas bažas par minētajos centros ieviestās kvalitātes pārvaldības sistēmas piemērotību, liekot apšaubīt to datu ticamību, kas ir norādīti Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs iesniegtajos reģistrācijas apliecību pieteikumos.

Ņemot vērā iepriekš minētos konstatējumus un pienākumu gādāt par sabiedrības veselības aizsardzību Eiropas Savienībā, Apvienotā Karaliste, Vācija, Spānija, Nīderlande un Dānija uzskatīja, ka Savienības interesēs būtu nodot šo jautājumu izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā (CHMP) un lūgt, lai tā izvērtē minēto datu ietekmi uz to zāļu ieguvumu un riska attiecību, kuras tika reģistrētas dalībvalstīs, pamatojoties uz attiecīgajiem minētajos centros īstenotajiem pētījumiem, 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.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

FDA un PVO pārbažu rezultāti vieš nopietnas bažas par *Semler JP Nagar* un *Sakar Nagar* centros ieviestās kvalitātes pārvaldības sistēmas piemērotību. Visu *Semler Research Private Limited* centrā (Bengalūru, Indija) īstenoto bioekvivalences pētījumu dati, kas iesniegti kompetentajām iestādēm nolūkā pierādīt attiecīgo zāļu un oriģinālo zāļu bioekvivalenci, nav uzskatāmi par ticamiem. Līdz ar to šo zāļu bioekvivalence nav noteikta.

Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu zālēm, kurām ir piešķirta reģistrācijas apliecība vai par kurām ir iesniegts reģistrācijas apliecības pieteikums, bioekvivalence ir izšķirošais rādītājs, kas ļauj secināt, vai attiecīgo zāļu un atsauces zāļu drošums un efektivitāte ir līdzvērtīgi.

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

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 smagumu. 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.

Līdz ar to, ja zāles ir vai nu reģistrētas, vai gaida reģistrāciju, pamatojoties uz *Semler* centrā iegūtajiem datiem, to bioekvivalence ir uzskatāma par nenoteiktu un to ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu, jo nevar izslēgt ar drošumu/panesamību vai efektivitāti saistītas nepilnības.

Semler centrs veica patstāvīgu izmeklēšanu un analizēja gan *FDA* pārbaudē veiktos pētījumus, gan citus pētījumus nolūkā konstatēt līdzīgas problēmas vai prakses; izmeklēšanā centrs neatrada neapstrīdamus pierādījumus, kas apliecinātu nepienācīgas manipulācijas ar datiem vai datu aizvietošanu vai ietekmēšanu. Lai novērstu *FDA* un *PVO* pārbaudēs konstatētās nepilnības, ir piedāvāta vai jau īstenota virkne koriģējošu un preventīvu pasākumu (*CAPA*).

Tomēr pēc *FDA* un *PVO* pārbaudēm īstenotie *CAPA* nevar retrospektīvi novērst abās pārbaudēs konstatētos kvalitātes pārvaldības sistēmas trūkumus. Līdz ar to šajā procedūrā izvērtējamo zāļu bioekvivalence ir jānosaka, izmantojot alternatīvus datus.

Saistībā ar zālēm, kam nav pieejami alternatīvi dati, kuri ļautu noteikt šo zāļu un ES atsaucēs zāļu bioekvivalenci, galvenie argumenti, ko izvirzīja reģistrācijas apliecības īpašnieki (*RAĪ*) / pieteikuma iesniedzēji, bija šādi:

- konkrēto pētījumu datu atkārtota analīze un audiiti neuzrādīja nepilnības. Ņemot vērā centros ieviestās kvalitātes pārvaldības sistēmas trūkumus, *RAĪ* veiktās atsevišķu pētījumu datu integritātes pārbaudes un to rezultāti nav uzskatāmi par pietiekamu iemeslu, lai *Semler Research Center* centrā īstenoto bioekvivalences pētījumu rezultātus atzītu par derīgu pamatu reģistrācijas apliecības piešķiršanai;
- dažos gadījumos *RAĪ* norādīja, ka tikai atsevišķi pētījuma posmi tika īstenoti *Semler* centrā, savukārt pārējos uzdevumus veica cits centrs, tomēr šis arguments nemaina apstākli, ka *Semler* centrā iegūtie dati nav uzskatāmi par ticamiem un līdz ar to nav izmantojami bioekvivalences pamatošanai;
- atsevišķu šajā procedūrā izvērtējamo zāļu farmakovigilances dati nenorāda uz problēmām, kas varētu liecināt par bioekvivalences neesamību (piemēram, samazināta efektivitāte vai drošums un panesamība). Tomēr farmakovigilances procedūras var arī neuzrādīt ar efektivitāti vai drošumu un panesamību saistītas pazīmes, tāpēc *CHMP* uzskata — ja šo zāļu un ES atsaucēs zāļu bioekvivalence nav pierādīta, farmakovigilances pazīmju neesamība nav pietiekams pamatojums, lai secinātu, ka ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva;
- dažos gadījumos tika norādīts, ka noteiktu aktīvo vielu saturošās zāles varētu atbilst kritērijiem, kas ļautu piemērot atbrīvojumu no klīniskajiem bioekvivalences pētījumiem, tomēr neviens *RAĪ* / pieteikuma iesniedzējs nevērsās ar oficiālu lūgumu un neiesniedza detalizētu informāciju, kas ir vajadzīga, lai izvērtētu atbrīvojuma piešķiršanas pamatotību;
- dažām zālēm varētu būt pieejami bioekvivalences pētījumu dati par to bioekvivalenci ar atsaucēs zālēm, kas nav reģistrētas ES. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. panta 1. punktu šie dati nav derīgs attiecīgo zāļu pozitīvas ieguvumu un riska attiecības pamatojums, un,

balstoties uz tiem, nevar atcelt prasību pierādīt pārbaudāmo zāļu un piemērotu ES atsauces zāļu bioekvivalenci.

Tika iesniegti alternatīvi dati, lai pierādītu abakavīru/lamivudīnu saturošu zāļu un ES atsauces zāļu bioekvivalenci. Izvērtējot šos alternatīvos datus, CHMP iesaka saglabāt reģistrācijas apliecību zālēm, kas satur abakavīru/lamivudīnu (IA pielikums), un secina, ka arī attiecībā uz abakavīru/lamivudīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem alternatīvie dati pierāda šo zāļu un ES atsauces zāļu bioekvivalenci.

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 (IB pielikums) reģistrācijas apliecību darbību, jo to bioekvivalence ar ES atsauces zālēm nav pierādīta. Komiteja iesaka apturēt šo reģistrācijas apliecību (IB pielikums) darbību, ja vien attiecīgās valsts kompetentās iestādes neuzskata šīs zāles par vitāli nepieciešamām. Ja zāles uzskata par vitāli nepieciešamām, to reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu attiecīgajā(-ās) ES dalībvalstī(-īs) var atlikt uz periodu, kas nepārsniedz 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.

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.

Lēmumu atzīt kādu no IB pielikumā norādītajām reģistrētajām zālēm par vitāli nepieciešamām ES dalībvalsts(-is) pieņem, izvērtējot gan medicīnas nozares vajadzības, ko citādi nevar apmierināt, gan, ja piemērojams, ārstējamo slimību, un apsverot piemērotu alternatīvo zāļu pieejamību attiecīgajā(-ās) ES dalībvalstī(-īs).

Attiecībā uz visu pārējo zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem (IB pielikums) CHMP uzskata, ka pieteikuma iesniedzēji nav iesnieguši informāciju, kas pierādītu bioekvivalenci ar ES atsauces 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 *Semler* centrā Bengalūru, Indijā;
- CHMP izskatīja pieejamos datus un informāciju, ko iesniedza RAĪ / pieteikuma iesniedzēji, kā arī *Semler Research Centre Private Ltd* centra sniegto informāciju;
- CHMP secināja, ka dati, kas pamato reģistrācijas apliecību / reģistrācijas apliecības pieteikumu, nav pareizi un ka ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu:
 - tām reģistrētajām zālēm un to zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem, par kurām tika iesniegti alternatīvi bioekvivalences dati vai pamatojums, ko CHMP uzskatīja par nepietiekamiem, lai noteiktu bioekvivalenci ar ES atsauces zālēm (IB pielikums);
 - tām reģistrētajām zālēm un to zāļu reģistrācijas apliecību pieteikumiem, par kurām alternatīvi bioekvivalences dati vai pamatojums netika iesniegti (IB pielikums);

- *CHMP* secināja, ka *IA* pielikumā norādītajām reģistrācijas apliecībām un reģistrācijas apliecību pieteikumiem bija pieejami alternatīvi dati, kas nosaka bioekvivalenci ar *ES* atsauces zālēm;

saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. un 32. pantu *CHMP* secina, 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 (*IB* pielikums), ir jāaptur, jo dati, kas 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.

Reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums ir izklāstīts *III* pielikumā.

Izvērtējot gan medicīnas nozares vajadzības, ko citādi nevar apmierināt, gan, ja piemērojams, 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 vitāli nepieciešamu. Šis atlikšanas periods nedrīkst pārsniegt 24 mēnešus no Komisijas lēmuma pieņemšanas dienas. Ja šajā periodā *ES* dalībvalsts nolēm, 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;

- b. reģistrācijas apliecību pieteikumi 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 (*IB* pielikums), neatbilst reģistrācijas apliecības piešķiršanas kritērijiem, jo dati, kas pamatoja reģistrācijas apliecības, nav pareizi un saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 26. pantu šo reģistrācijas apliecību ieguvumu un riska attiecība nav uzskatāma par pozitīvu;
- c. reģistrācijas apliecības zālēm, kam tika noteikta bioekvivalence ar *ES* atsauces zālēm (*IA* pielikums), ir jāsaglabā, jo šo reģistrācijas apliecību ieguvumu un riska attiecība ir uzskatāma par pozitīvu;
- d. bioekvivalence ar *ES* atsauces zālēm tika noteikta *IA* pielikumā uzskaitītajiem reģistrācijas apliecību pieteikumiem.