

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) κατέληξε πρόσφατα στο συμπέρασμα ότι όλες οι κλινικές και βιοαναλυτικές μελέτες που διεξήχθησαν από τον Synchron Research Services, έναν επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό (Contract Research Organisation-CRO) που εδρεύει στο Ahmedabad, στο Gujarat, στην Ινδία, «δεν ήταν αποδεκτές λόγω ανησυχιών για την ακεραιότητα των δεδομένων» και ότι «οι μελέτες πρέπει να επαναληφθούν», με την αιτιολογία ότι οι επιθεωρήσεις και οι αναλύσεις των δεδομένων των μελετών έδειξαν ότι η εταιρεία «ήταν υπεύθυνη για τη δημιουργία εσφαλμένων δεδομένων» και ότι, ως εκ τούτου, όλες οι μελέτες που διεξήχθησαν στον εν λόγω CRO ήταν «μη αποδεκτές»¹. Πιο συγκεκριμένα, η σύσταση της ΗΠΑ-FDA βασίζεται στον συνδυασμό των κάτωθι:

- Αποτέλεσμα της επιθεώρησης ορθής κλινικής πρακτικής (ΟΚΠ) της ΗΠΑ-FDA (18-22 Νοεμβρίου 2019):
 - Το ερευνητικό κέντρο δεν κατάφερε να τεκμηριώσει ότι η αναλυτική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε σε *in vivo* μελέτη βιοδιαθεσιμότητας ή βιοϊσοδυναμίας είναι ακριβής και επαρκώς ευαίσθητη για τη μέτρηση της πραγματικής συγκέντρωσης του δραστικού φαρμάκου στο σώμα.
 - Σημαντικές αποκλίσεις στα δεδομένα φαρμακοκινητικής (PK) παρατηρήθηκαν σε πολλαπλές μελέτες που διεξήχθησαν στο κέντρο.
- Ανάλυση των δεδομένων της μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο ερευνητικό κέντρο Synchron (επιθεώρηση πριν και μετά την ΟΚΠ):
 - πολλαπλά ζεύγη ασθενών με αλληλεπικαλυπτόμενα προφίλ χρόνου-συγκέντρωσης,
 - διακριτές ομάδες συμμετεχόντων όπου η αναλογία T/R για την C_{max}, την AUC_{0-t} ή την AUC_{0-∞}, μεταξύ άλλων παραμέτρων, για τους περισσότερους συμμετέχοντες στις υποομάδες είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από 1, ή
 - δεδομένα μελετών που εγείρουν αμφότερες τις ανωτέρω ανησυχίες.
- Έλλειψη επαρκών απαντήσεων από τον CRO για την επεξήγηση των δεδομένων και των παρατηρήσεων της μελέτης.

Παρόμοιες ανησυχίες είχαν εκφραστεί στο παρελθόν στο πλαίσιο δύο επιθεωρήσεων της ΕΕ το 2005 και το 2009, οι οποίες τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή αντιμετωπίστηκαν ως μεμονωμένη περίπτωση μη συμμόρφωσης και τα δεδομένα από τις σχετικές μελέτες απορρίφθηκαν.

Οι διαθέσιμες πληροφορίες και τα διαθέσιμα δεδομένα εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και τη συνολική αξιοπιστία των δεδομένων που παράγονται στο ερευνητικό κέντρο Synchron και υποβάλλονται προς υποστήριξη της άδειας κυκλοφορίας (αιτήσεις) στα Κράτη Μέλη (ΚΜ) της ΕΕ.

Ως εκ τούτου, από την 11^η έως την 14^η Ιανουαρίου 2022, το Βέλγιο, η Δανία, η Φινλανδία, οι Κάτω Χώρες και η Σουηδία κίνησαν διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησαν από την CHMP να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από τα Κράτη Μέλη της ΕΕ βάσει των σχετικών δοκιμών που διενεργήθηκαν στα ερευνητικά κέντρα του Synchron Research Services, καθώς και για τις εκκρεμείς διαδικασίες, και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

¹ Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δράση της FDA, συμπεριλαμβανομένων των επιστολών που απεστάλησαν στον ερευνητικό οργανισμό Synchron, διατίθενται στον [δίκτυακό τόπο της FDA](#).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Σε αιτήσεις για γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK, η έννοια της βιοϊσοδυναμίας είναι θεμελιώδους σημασίας. Στόχος της τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας είναι να καταδειχθεί ισότιμη βιοφαρμακευτική ποιότητα μεταξύ του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος και κάποιου φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς ώστε να καταστεί εφικτή η γεφύρωση των προκλινικών εξετάσεων και των κλινικών δοκιμών που συνδέονται με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.

Όταν η βιοϊσοδυναμία δεν τεκμηριώνεται, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του γενόσημου προϊόντος δεν τεκμαίρονται από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι η βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας μεταξύ των δύο φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να μην κυμαίνεται εντός αποδεκτών προκαθορισμένων ορίων. Τα όρια αυτά έχουν καθοριστεί προκειμένου να διασφαλιστεί συγκρίσιμη *in-vivo* απόδοση, δηλαδή ομοιότητα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι υψηλότερη από το προκαθορισμένο ανώτατο όριο, ήτοι τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση των ασθενών στη δραστική ουσία ενδέχεται να είναι υψηλότερη από την επιθυμητή, με πιθανή συνέπεια την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ή της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν η βιοδιαθεσιμότητα του γενόσημου προϊόντος είναι χαμηλότερη από το προκαθορισμένο κατώτατο όριο, ήτοι τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, η έκθεση στη δραστική ουσία ενδέχεται να υπολείπεται της επιθυμητής, με πιθανή συνέπεια τη μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, την καθυστερημένη επίτευξή της ή την πλήρη έλλειψή της.

Σε αιτήσεις για υβριδικά φαρμακευτικά προϊόντα δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK και για καθιερωμένα φαρμακευτικά προϊόντα δυνάμει του άρθρου 10α της οδηγίας 2001/83/EK, η ανάγκη για μελέτες βιοϊσοδυναμίας καθορίζεται κατά περίπτωση. Ωστόσο, όταν η τεκμηρίωση της ισοδυναμίας με ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ή με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην υποβληθείσα επιστημονική βιβλιογραφία είναι θεμελιώδους σημασίας προκειμένου να καταστεί εφικτή η γεφύρωση των προκλινικών δοκιμών και των κλινικών δοκιμών που συνδέονται με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς ή με την υποβληθείσα επιστημονική βιβλιογραφία, ισχύουν οι ίδιες αρχές.

Η σοβαρότητα και η έκταση των ευρημάτων που διαπιστώθηκαν σε σχέση με τα δεδομένα που προέκυψαν στο ερευνητικό κέντρο του Synchron εγείρουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και τη συνολική αξιοπιστία των δεδομένων που παράγονται από τον Synchron και υποβάλλονται για την υποστήριξη της άδειας κυκλοφορίας (αιτήσεις) στα ΚΜ της ΕΕ.

Ελλείπει αξιόπιστων δεδομένων που να τεκμηριώνουν τη βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή, κατά περίπτωση, με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία και να καταδεικνύουν ότι η δραστική ουσία του υπό εξέταση φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης, η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που είτε έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας είτε επιδιώκουν να λάβουν άδεια κυκλοφορίας βάσει μόνο των δεδομένων που προέκυψαν από τις μελέτες του Synchron Research Services για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα προβλημάτων ασφάλειας/ανεκτικότητας ή αποτελεσματικότητας.

Παρότι αναγνωρίζεται ότι οι έλεγχοι ή οι επιθεωρήσεις που διενεργήθηκαν στο παρελθόν στο ερευνητικό κέντρο του Synchron Research Services στην Ινδία μπορεί να είχαν θετικά αποτελέσματα, τα ευρήματα που προσδιορίστηκαν σε σχέση με τα δεδομένα που προέκυψαν στο Synchron θεωρείται ότι αντικατοπτρίζουν ευρύτερα προβλήματα όσον αφορά την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και τη συνολική αξιοπιστία όλων των δεδομένων που παράγονται στο Synchron, ενώ η

επανεξέταση ή ο έλεγχος αναξιόπιστων δεδομένων δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των ανησυχιών. Πράγματι, παρόλο που τα ευρήματα σχετίζονται με το βιοαναλυτικό μέρος των μελετών, δεν μπορούν να αποκλειστούν αστοχίες σε άλλους τομείς των δοκιμών (συμπεριλαμβανομένων των κλινικών μερών), δεδομένης της αδυναμίας του συστήματος διαχείρισης ποιότητας να προλαμβάνει και να εντοπίζει την εμφάνισή τους. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι η ανώτερη διαχείριση είναι κοινή στις κλινικές και βιοαναλυτικές δραστηριότητες. Λόγω της φύσης τους, τα ζητήματα αυτά είναι δύσκολο να προσδιοριστούν ή αδύνατον να ανιχνευθούν κατά τη διάρκεια μιας επιθεώρησης. Θεωρείται ότι κάθε άλλη επιθεώρηση που διενεργείται στο κέντρο δεν παρέχει επαρκή διασφάλιση, καθώς ενδέχεται να μην έχουν εντοπίζονται σοβαρές παρατυπίες ως προς την ΟΚΠ, ακόμη και αν υπάρχουν. Δεδομένου ότι οι ανησυχίες που εξέφρασε η FDA, σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις προηγούμενων επιθεωρήσεων της ΕΕ στο κέντρο (επιθεωρήσεις του 2005 και του 2009, οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη των σχετικών μελετών), υποδεικνύουν ότι πρόκειται για πρόβλημα του συστήματος CRO αντί μεμονωμένων ευρημάτων/περιστατικών, δεν ήταν δυνατός ο καθορισμός περιόδου κινδύνου. Ως εκ τούτου, κρίνεται ότι τα επιχειρήματα που προβλήθηκαν δεν τεκμηριώνουν ότι οι εν λόγω μελέτες είναι αξιόπιστες. Επιπροσθέτως, η CHMP είναι της άποψης ότι ο μη εντοπισμός σημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις, καθώς δεν τεκμηριώνεται ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης είχαν σχεδιασθεί ώστε να εντοπίζουν τέτοιου είδους σήματα. Η CHMP δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο οι κρίσιμες παρατυπίες ως προς την ΟΚΠ στο κέντρο να έχουν επηρεάσει τις εν λόγω μελέτες και είναι της γνώμης ότι οι μελέτες δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστες για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.

Υποβλήθηκαν εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας των Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel και Tramadol/Paracetamol Alter με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Κατόπιν αξιολόγησης της εναλλακτικής μελέτης, η CHMP εισηγείται τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για το Almiden, το Amlodipine Accord, το Rexazon, το Varcodes, το Tianeptine Mylan, το Neluptin, το Nobixal, το Tramadol/Paracetamol EG, το Tramadol/Paracetamol Stada, το Tramylpa, το Xymel και το Tramadol/Paracetamol Alter και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι, όσον αφορά την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Tiancesan, έχει καταδειχθεί βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ με χρήση εναλλακτικών δεδομένων.

Εναλλακτικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας αναφέρθηκαν ως βασικά αποδεικτικά στοιχεία για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας των Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb και Torasemida Stada, καθώς και της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Arrox plus και το rosuvastatina/ezetimiba Alter με ένα φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, και όχι οι μελέτες που διεξήχθησαν στο Synchron. Κατόπιν αξιολόγησης των πληροφοριών που υποβλήθηκαν, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb και Torasemida Stada δεν επηρεάστηκε από τις ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με τις μελέτες που διεξήχθησαν από τον οργανισμό Synchron και συνέστησε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας. Ομοίως, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Hydrokortison Orifarm δεν επηρεάστηκε από τις ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με τις μελέτες που διεξήχθησαν από τον Synchron και εισηγήθηκε τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας. Κατόπιν αξιολόγησης των πληροφοριών που υποβλήθηκαν, η CHMP κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Arrox plus και του rosuvastatina/ezetimiba Alter δεν επηρεάστηκε από τις ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με τις μελέτες που διεξήχθησαν από τον Synchron και εισηγήθηκε τη συνέχιση της αξιολόγησης αυτής της αίτησης σε εθνικό επίπεδο.

Υποβλήθηκαν αποτελέσματα μελετών βιοϊσοδυναμίας που διενεργήθηκαν εκτός ΕΕ με προϊόντα αναφοράς εκτός ΕΕ. Σύμφωνα με το άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η βιοϊσοδυναμία πρέπει να τεκμηριώνεται με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Ως εκ τούτου, αποτελέσματα από μελέτες βιοϊσοδυναμίας που χρησιμοποιούν φαρμακευτικά προϊόντα αναφοράς τα οποία κυκλοφορούν εκτός της ΕΕ δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας.

Ελλείπει τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή ελλείπει τεκμηρίωσης της καθιερωμένης ιατρικής χρήσης της δραστικής ουσίας του φαρμακευτικού προϊόντος, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι πληρούνται οι απαιτήσεις του άρθρου 10 ή του άρθρου 10α της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων δεν μπορούν να τεκμηριωθούν και, ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική. Ως εκ τούτου, η CHMP θεωρεί ότι όλες οι συναφείς αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, εκτός αυτών που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο της παρούσας ενότητας, δεν πληρούν επί του παρόντος τα κριτήρια χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για όλα τα σχετικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο της παρούσας ενότητας (οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και οι άδειες κυκλοφορίας αναφέρονται στο παράρτημα IB).

Η επιτροπή εισηγείται την αναστολή των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας (παράρτημα IB), εκτός εάν το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας από τις αρμόδιες εθνικές αρχές.

Η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας μπορεί να αναβάλλεται στο(α) ενδιαφερόμενο(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ για χρονικό διάστημα το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 24 μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα το(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ παύσει(ουν) να θεωρεί(ούν) ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας. Όσον αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από τα Κράτη Μέλη της ΕΕ, οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής. Ένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν που παρατίθεται στο Παράρτημα IB μπορεί να θεωρηθεί κρίσιμης σημασίας από το(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ βάσει αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στο(α) αντίστοιχο(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου.

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της γνώμης της CHMP τον Μάιο του 2022, οι KAK AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva και Ratiopharm ζήτησαν επανεξέταση της γνώμης της CHMP σχετικά με την παραπομπή δυνάμει του άρθρου 31 για τον ερευνητικό οργανισμό Synchron Research Services σύμφωνα με το άρθρο 32 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα επηρεαζόμενα προϊόντα που περιέχουν τορασεμίδη (δηλ. τα Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ και Torasemide Teva Italia). Στις 18 Ιουλίου 2022 οι KAK υπέβαλαν λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης της σύστασης της CHMP.

Συζήτηση στους κόλπους της CHMP σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η CHMP έλαβε υπόψη τους αναλυτικούς λόγους που υποβλήθηκαν από τους KAK στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας επανεξέτασης, καθώς και τα επιστημονικά δεδομένα στα οποία βασίζονται οι λόγοι αυτοί.

Η CHMP επανέλαβε ότι τα ευρήματα που διαπιστώθηκαν σε σχέση με τα δεδομένα που προέκυψαν στο ερευνητικό κέντρο του Synchrotron αντικατοπτρίζουν γενικά προβλήματα σχετικά με την καταλληλότητα του συστήματος διαχείρισης ποιότητας και τη συνολική αξιοπιστία όλων των δεδομένων που προέκυψαν στο Synchrotron. Η CHMP υποστήριξε ότι δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο οι κρίσιμες παρατυπίες ως προς την ΟΚΠ στο κέντρο να επηρέασαν τις εν λόγω μελέτες και είναι της γνώμης ότι οι μελέτες δεν μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστες για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Επιπλέον, η CHMP επανέλαβε τη γνώμη της ότι ο μη εντοπισμός σημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης δεν παρέχει επαρκείς διασφαλίσεις για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου, ελλείψει τεκμηρίωσης της βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, διότι δεν τεκμηριώνεται ότι οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης μπορούν να σχεδιαστούν για την ανίχνευση ενός τέτοιου σήματος.

Η CHMP έκρινε ότι η επιστημονική αιτιολόγηση που παρασχέθηκε για την απουσία εκ νέου ανάλυσης του δείγματος (ISR) υποστήριζε τα ακόλουθα:

- Η μεταβολική μετατροπή δεν αποτελεί ζήτημα για την τορασεμίδα, καθώς οι μεταβολίτες της τορασεμίδης φαίνονται σταθεροί και η εκ νέου μετατροπή της στο μητρικό μόριο κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης είναι απίθανη. Επιπλέον, λόγω των διαφορών στο μοριακό βάρος, σε περίπτωση που οι μεταβολίτες εκκλύονται ταυτόχρονα με το μητρικό φάρμακο, θα επιτρεπόταν η ανίχνευση της τορασεμίδης μέσω του ανιχνευτή διδυμής φασματομετρίας μάζας (MS/MS). Για τον ίδιο λόγο, η συγχωρήγηση με ιβουπροφαίνη δεν θα επηρέαζε τα αποτελέσματα, καθώς έχει διαφορετικό μοριακό βάρος. Επιπλέον, τα δεδομένα μακροπρόθεσμης σταθερότητας δεν υποδεικνύουν ζήτημα με πιθανή εκ νέου μετατροπή. Η CHMP έκρινε ότι η βιοαναλυτική μέθοδος είναι επαρκώς ευαίσθητη ώστε να μπορεί να ανιχνεύσει την προς ανάλυση ουσία και το εσωτερικό της πρότυπο χωρίς παρεμβολές.
- Διατίθενται αποδεκτά δεδομένα από την επαναληπτική ανάλυση (βάσει ανάλυσης δείγματος ποιοτικού ελέγχου).
- Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη B034601 με τα βιβλιογραφικά δεδομένα έδειξε ότι αυτά ήταν συγκρίσιμα.
- Το ΔΕ 90% που παρατηρήθηκε στη μελέτη B034601 κυμαίνεται εντός των ορίων 80 – 125% και, ως εκ τούτου, η πιθανότητα ψευδώς θετικής έκβασης λόγω προβλημάτων ISR είναι χαμηλή.

Ως εκ τούτου, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ISR με χρήση της ίδιας βιοαναλυτικής μεθόδου στο ίδιο εργαστήριο, τα δεδομένα που παρασχέθηκαν υποστηρίζουν την εγκυρότητα της αναλυτικής μεθόδου και η ψευδώς θετική έκβαση αυτής της μελέτης βιοϊσοδυναμίας θεωρείται απίθανη. Η CHMP έκρινε ότι η έλλειψη δεδομένων ISR είναι επαρκώς αιτιολογημένη σύμφωνα με το σημείο 1.3 των Ερωτήσεων & Απαντήσεων του EMA σχετικά με την κλινική φαρμακολογία και τη φαρμακοκινητική.

Επιπλέον, κατά την επικύρωση, η ορθότητα και η ακρίβεια στο πλαίσιο μιας μεθόδου και μεταξύ μεθόδων ελέγχθηκαν σε συγκεντρώσεις δειγμάτων ελέγχου ποιότητας (QC) τορασεμίδης στα 25, 250, 2500 και 6000 ng/ml. Καταρχήν, για την υψηλή συγκέντρωση QC που προστέθηκε πρόσφατα (δηλαδή 6000 ng/ml), θα πρέπει να έχει καταδειχθεί η σταθερότητα, ωστόσο τα δεδομένα που προέκυψαν στα 25, 250 και 2500 ng/ml θεωρούνται επαρκή για την υποστήριξη του συμπεράσματος σχετικά με τη σταθερότητα.

Η επίδραση μήτρας αξιολογήθηκε με τη χρήση μητρών από 4 διαφορετικές παρτίδες/δότες. Παρόλο που δεν εφαρμόστηκε ο κανονικοποιημένος παράγοντας μήτρας εσωτερικού προτύπου, η νέα κατευθυντήρια γραμμή M10 της διεθνούς διάσκεψης για την εναρμόνιση (ICH) σχετικά με την επικύρωση της βιοαναλυτικής μεθόδου (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) δεν περιλαμβάνει αυτήν την απαίτηση. Ως εκ τούτου, η CHMP συμφώνησε ότι η επίδραση μήτρας αξιολογήθηκε επαρκώς.

Η επιλεκτικότητα θεωρήθηκε ότι έχει καταδειχθεί σε επεξεργασμένα τυφλά δείγματα πλάσματος από 6 διαφορετικές πηγές σύμφωνα με τις απαιτήσεις της κατευθυντήριας γραμμής του EMA σχετικά με την επικύρωση της βιοαναλυτικής μεθόδου. Δεν αξιολογήθηκαν δείγματα που έχουν υποβληθεί σε αιμόλυση ή/και λιπαιμικά δείγματα, ωστόσο αυτό δεν αποτελεί απαίτηση σε αυτήν την περίπτωση.

Τα δείγματα των ασθενών ελήφθησαν σε σωληνάρια με EDTA ως αντιπηκτικό. Το ίδιο ανθρώπινο πλάσμα EDTA χρησιμοποιήθηκε τόσο για την ανάλυση του δείγματος της μελέτης όσο και για την επικύρωση της μεθόδου. Ως εκ τούτου, ενώ επισημαίνεται ότι δεν αναφέρθηκε το αντίθετο (π.χ. K2 ή K3), η CHMP έκρινε ότι, από αναλυτική άποψη, είναι πολύ απίθανο η χρήση του K2 αντί του K3-EDTA (ή το αντίστροφο) να έχει αντίκτυπο στην ακρίβεια και την πιστότητα ή στη σταθερότητα της τορασεμίδης και, ως εκ τούτου, δεν κρίθηκε απαραίτητη η διενέργεια πρόσθετων ελέγχων μήτρας-αντιπηκτικού.

Η CHMP επεσήμανε ότι πραγματοποιήθηκαν τα ακόλουθα πειράματα σταθερότητας: σταθερότητα θερμοκρασίας δωματίου, σταθερότητα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και σταθερότητα κατά τη φύλαξη των εκχυλισμένων δειγμάτων στο ψυγείο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τορασεμίδα ήταν σταθερή για τουλάχιστον σαράντα οκτώ (48) ώρες κατά την επεξεργασία του δείγματος σε θερμοκρασία δωματίου και, ως εκ τούτου, μπορεί να συναχθεί η σταθερότητα στις ψυχρότερες θερμοκρασίες. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν επίσης ότι η τορασεμίδα ήταν σταθερή για τουλάχιστον σαράντα οκτώ (48) ώρες κατά τη διάρκεια της φύλαξης στο ψυγείο. Βάσει του πειράματος αυτού, θεωρείται ότι έχει καταδειχθεί η σταθερότητα του αυτόματου δειγματολήπτη (ίδια θερμοκρασία με το ψυγείο). Δεν διενεργήθηκε πείραμα σταθερότητας του διαλύματος εργασίας. Ωστόσο, έτοιμο διάλυμα εργασίας χρησιμοποιήθηκε για τον εμβολιασμό των δειγμάτων βαθμονόμησης και ελέγχου ποιότητας.

Συνολικά, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αναλυτική μέθοδος της μελέτης B034601 είναι επαρκώς ευαίσθητη, ορθή και ακριβής για την ανάλυση της τορασεμίδης στο πλάσμα.

Η CHMP επεσήμανε ότι οι KAK των Torasemid AL και Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH και Staadapharm GmbH, αντίστοιχα) είχαν επίσης παραπέμψει στη μελέτη B034601 ως εναλλακτική απόδειξη βιοϊσοδυναμίας. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, οι παραπάνω εκτιμήσεις για τη μελέτη B034601 ισχύουν και για τις εν λόγω άδειες κυκλοφορίας.

Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι κατά τον χρόνο της αρχικής έγκρισης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων είχε αρθεί η διεξαγωγή περαιτέρω μελέτης βιοϊσοδυναμίας για την περιεκτικότητα των 5 mg, βάσει της παρτίδας των 10 mg που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Synchro. Η ίδια παρτίδα των 10 mg χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη Synchro και στη μελέτη B034601, συνεπώς τα αποτελέσματα της τελευταίας μελέτης μπορούν να συναχθούν για την περιεκτικότητα των 5 mg.

Συμπερασματικά, μετά από αξιολόγηση της εναλλακτικής μελέτης B034601, η CHMP έκρινε ότι υποστηρίζει τη βιοϊσοδυναμία των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τορασεμίδα Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL και Torasemid STADA με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή, για προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία.

Η CHMP επεσήμανε επίσης τους περαιτέρω λόγους επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τους KAK και συνοψίζονται στα σημεία 1 και 3 της ανωτέρω ενότητας. Ωστόσο, λόγω του μη επιστημονικού τους χαρακτήρα και του παραπάνω συμπεράσματος, οι λόγοι αυτοί δεν είναι πλέον συναφείς και, ως εκ τούτου, δεν εξετάζονται εδώ.

Με βάση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών που υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αρχικής αξιολόγησης και των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τους KAK, η CHMP συνιστά τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για τα Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL και Torasemid STADA.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία τα κλινικά ή/και βιοαναλυτικά μέρη των μελετών βιοϊσοδυναμίας διενεργήθηκαν σε ερευνητικό κέντρο του Synchron Research Services, έναν επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό (CRO) που βρίσκεται στο Ahmedabad, στο Gujarat, στην Ινδία, από την έναρξη λειτουργίας του ερευνητικού κέντρου υπό την επωνυμία Synchron Research Services.
- Η CHMP εξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα και τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν εγγράφως και με προφορική επεξήγηση από τους ΚΑΚ και τους αιτούντες, καθώς και τις πληροφορίες που παρασχέθηκαν από τον οργανισμό Synchron Research Services. Η CHMP έκρινε ότι ο οργανισμός Synchron Research Services δεν παρείχε νέες πληροφορίες που να αλλάζουν τα συμπεράσματα που διατυπώθηκαν στις κοινοποιήσεις για τη συγκεκριμένη διαδικασία.
- Η CHMP εξέτασε επίσης τους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλαν γραπτώς οι ΚΑΚ.
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, για τις άδειες κυκλοφορίας και τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο παράρτημα ΙΑ, υπήρχαν εναλλακτικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή για να καταδειχθεί ότι η δραστική ουσία του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης.
- Η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη της άδειας κυκλοφορίας/αίτησης άδειας κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν είναι θετική για:
 - ο Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας για τα οποία έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση, αλλά έχουν θεωρηθεί ανεπαρκή από την CHMP για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ ή, για προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία ή για τα οποία δεν έχουν υποβληθεί εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση (παράρτημα ΙΒ).
 - ο Αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για τις οποίες δεν υποβλήθηκαν εναλλακτικά δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση (παράρτημα ΙΒ).

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/EK, η CHMP καταλήγει στο συμπέρασμα ότι:

- a. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει αποδειχθεί ή για τα οποία έχει καταδειχθεί ότι η δραστική ουσία του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσης (παράρτημα ΙΑ) πρέπει να διατηρηθούν, καθώς η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας θεωρείται ευνοϊκή.
- b. Η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί για το Tianesan και μπορεί να συνεχίσει να αξιολογείται από τις αρμόδιες εθνικές αρχές για το Arrox plus και το rosuvastatina/ezetimiba Alter, που παρατίθενται στο παράρτημα ΙΑ.
- c. Οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό

προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία (Παράρτημα IB) θα πρέπει να ανασταλούν, καθώς τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω αδειών κυκλοφορίας δεν θεωρείται ευνοϊκή σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Για να αρθεί η αναστολή των αδειών κυκλοφορίας, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η βιοϊσοδυναμία με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ έχει τεκμηριωθεί βάσει σχετικών δεδομένων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του άρθρου 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ (π.χ. διενεργήθηκε μελέτη βιοϊσοδυναμίας με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ) ή, εφόσον εφαρμόζεται σε προϊόντα καθιερωμένης χρήσης, ότι έχει τεκμηριωθεί η βιοϊσοδυναμία με το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία.

Ορισμένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μπορούν να θεωρηθούν κρίσιμης σημασίας από τα επιμέρους Κράτη Μέλη της ΕΕ κατόπιν αξιολόγησης της πιθανότητας ύπαρξης ανικανοποίητης ιατρικής ανάγκης, λαμβανομένης υπόψη της διαθεσιμότητας κατάλληλων εναλλακτικών φαρμακευτικών προϊόντων στο(α) αντίστοιχο(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ και, ανάλογα με την περίπτωση, της φύσης της νόσου. Στις περιπτώσεις που με βάση τα παραπάνω κριτήρια οι αρμόδιες εθνικές αρχές των Κρατών Μελών της ΕΕ θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, η αναστολή της αντίστοιχης άδειας κυκλοφορίας μπορεί να αναβάλλεται για όσο χρονικό διάστημα το φαρμακευτικό προϊόν θεωρείται κρίσιμης σημασίας. Αυτή η περίοδος αναβολής δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 24 μήνες από την απόφαση της Επιτροπής. Εάν κατά το χρονικό αυτό διάστημα το(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ παύσουν να θεωρούν ότι ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι κρίσιμης σημασίας, τότε τίθεται σε ισχύ η αναστολή της(των) αντίστοιχης(ων) άδειας(ών) κυκλοφορίας. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρούνται κρίσιμης σημασίας από το(α) Κράτος(η) Μέλος(η) της ΕΕ, οι κάτοχοι των αδειών κυκλοφορίας οφείλουν να υποβάλουν μελέτη βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ και αναφέρεται στην επιστημονική βιβλιογραφία εντός 12 μηνών από την απόφαση της Επιτροπής.

- d. Οι αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία είτε δεν υποβλήθηκαν δεδομένα βιοϊσοδυναμίας ή αιτιολόγηση είτε τα υποβληθέντα δεδομένα ή η αιτιολόγηση κρίθηκαν από τη CHMP ανεπαρκή για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας με φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ (Παράρτημα IB) δεν πληρούν τα κριτήρια για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δεδομένου ότι τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη των αδειών κυκλοφορίας είναι εσφαλμένα και, σύμφωνα με το άρθρο 26 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η σχέση οφέλους-κινδύνου των αντίστοιχων αδειών κυκλοφορίας δεν είναι θετική.