

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) Spojených států (USA) nedávno dospěl k závěru, že všechny klinické a bioanalytické studie provedené smluvní výzkumnou organizací Synchron Research Services se sídlem v Ahmadábádu v indickém státě Gudžarát jsou „nepřijatelné z důvodu obav o integritu údajů“ a že „studie je třeba zopakovat“ vzhledem k tomu, že z inspekcí a analýz údajů ze studií vyplynulo, že společnost je „odpovědná za vytváření falešných údajů“, a že všechny studie provedené touto smluvní výzkumnou organizací jsou tudíž „nepřijatelné“¹. Konkrétněji je doporučení amerického úřadu FDA založeno na těchto skutečnostech:

- výsledek inspekce amerického úřadu FDA týkající se správné klinické praxe (konané ve dnech 18.–22. listopadu 2019):
 - pracoviště neprokázalo, že analytická metoda použitá ve studii biologické dostupnosti *in vivo* nebo bioekvivalence je přesná a dostatečně citlivá k měření skutečné koncentrace léčivého přípravku v těle,
 - ve více studiích provedených na tomto pracovišti byly pozorovány významné anomálie týkající se farmakokinetických údajů,
- analýza údajů ze studie získaných ve společnosti Synchron (před inspekci a po ní):
 - více párů subjektů s překrývajícími se profily koncentrace v čase,
 - odlišné skupiny subjektů, u nichž je mimo jiné poměr T/R pro C_{max}, AUC_{0-t} nebo AUC_{0-∞} u většiny subjektů v podskupinách vyšší, nebo nižší než 1, nebo
 - údaje ze studií týkající se obou výše uvedených skutečností,
- nedostatek adekvátních odpovědí smluvní výzkumné organizace na vysvětlení údajů ze studie a pozorování.

Podobné obavy byly již dříve zjištěny po dvou inspekciích v EU konaných v letech 2005 a 2009, které byly v té době považovány za ojedinělé nedodržení požadavků, přičemž údaje z dotčených studií byly zamítnuty.

Dostupné informace a údaje vyvolávají závažné obavy ohledně vhodnosti systému řízení kvality a celkové spolehlivosti údajů získaných ve společnosti Synchron a předložených na podporu udělení rozhodnutí o registraci (žádostí) v členských státech EU.

Ve dnech 11. až 14. ledna 2022 proto Belgie, Dánsko, Finsko, Nizozemsko a Švédsko zahájily postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádaly výbor CHMP, aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků, které byly registrovány členskými státy EU na základě příslušných studií provedených na pracovištích společnosti Synchron Research Services, jakož i u probíhajících řízení, a aby vydal doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

U žádostí týkajících se generik podle čl. 10 odst. 1 směrnice 2001/83/ES má zásadní význam pojem bioekvivalence. Účelem stanovení bioekvivalence je prokázat rovnocennost biofarmaceutických vlastností generika a referenčního léčivého přípravku, aby bylo možné se odvolat na předklinické zkoušky a klinická hodnocení pro referenční léčivý přípravek.

Pokud není stanovena bioekvivalence, nelze na generikum extrapolovat bezpečnost a účinnost referenčního léčivého přípravku registrovaného v EU, protože biologická dostupnost léčivé látky

¹ Další informace o činnosti úřadu FDA, včetně dopisů zaslaných společnosti Synchron, jsou k dispozici na [internetových stránkách úřadu FDA](#).

u těchto dvou léčivých přípravků nemusí být v přijatelných, předem stanovených mezích. Tyto limity jsou stanoveny tak, aby byla zajištěna srovnatelná efektivita *in vivo*, tj. podobnost z hlediska bezpečnosti a účinnosti. Pokud je biologická dostupnost generika vyšší než předem stanovená horní hranice, tj. biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, může to vést k vyšší expozici pacientů léčivé látky, než je zamýšleno, což potenciálně zvyšuje incidenci nebo závažnost nežádoucích účinků. Pokud je biologická dostupnost generika nižší než předem stanovená dolní hranice, tj. biologická dostupnost referenčního léčivého přípravku, může to vést k nižší expozici léčivé látky, než je zamýšleno, což potenciálně snižuje účinnost a oddaluje léčebný účinek, nebo dokonce zabraňuje jeho dosažení.

U žádostí týkajících se hybridních léčivých přípravků podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES a zavedených léčivých přípravků podle článku 10a směrnice 2001/83/ES se potřeba provést studie bioekvivalence určuje případ od případu. Nicméně v případech, kdy bylo zásadní prokázat rovnocennost s referenčním léčivým přípravkem nebo s léčivým přípravkem uvedeným v předložené vědecké literatuře, aby bylo možné se odvolat na předklinické zkoušky a klinická hodnocení pro referenční léčivý přípravek nebo na předloženou vědeckou literaturu, platí stejné zásady.

Závažnost a rozsah zjištění v souvislosti s údaji získanými ve společnosti Synchron vyvolaly závažné obavy týkající se vhodnosti systému řízení kvality a celkové spolehlivosti údajů získaných ve společnosti Synchron a předložených na podporu udělení rozhodnutí o registraci (žádosti) v členských státech EU.

Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici spolehlivé údaje prokazující bioekvivalenci s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo případně s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře, které by prokázaly, že léčivá látka dotčeného léčivého přípravku má dobře zavedené léčebné použití, poměr přínosů a rizik přípravků, které byly buď registrovány, nebo u kterých byla podána žádost o registraci pouze na základě údajů získaných ve společnosti Synchron Research Services k prokázání bioekvivalence, nelze považovat za příznivý vzhledem k tomu, že nelze vyloučit obavy ohledně bezpečnosti/snášenlivosti nebo účinnosti dotčených přípravků.

Ačkoliv se uznává, že audity nebo inspekce provedené v minulosti ve společnosti Synchron Research Services v Indii mohly mít pozitivní výsledky, má se za to, že zjištění identifikovaná v souvislosti s údaji získanými ve společnosti Synchron odrážejí širší problémy týkající se vhodnosti systému řízení kvality a celkové spolehlivosti veškerých údajů získaných ve společnosti Synchron a k řešení těchto obav nelze použít žádný přezkum nebo audit nespolehlivých údajů. Přestože se zjištění týkají bioanalytické části studií, nelze vzhledem k tomu, že systém řízení kvality nedokázal zabránit jejich výskytu a odhalit je, selhání v jiných oblastech studií (včetně klinických částí) vyloučit. Je také třeba poznamenat, že pro klinické a bioanalytické činnosti je běžná vyšší úroveň řízení kvality. Vzhledem k jejich povaze je obtížné tyto problémy identifikovat nebo je nelze během inspekce zjistit. Má se za to, že jakákoli jiná inspekce provedená na daném pracovišti by neposkytla dostatečné ujištění, neboť by nemusela nutně odhalit závažná porušení správné klinické praxe, i kdyby k nim došlo. Vzhledem k tomu, že obavy vznesené úřadem FDA spolu s připomínkami z předchozích inspekcí EU na daném místě (inspekce v letech 2005 a 2009, které vedly k zamítnutí dotčených studií) ukazují spíše na systémový problém ve smluvní výzkumné organizaci než na izolovaná zjištění/případy, nebylo možné definovat rizikové období. Proto se má za to, že tyto argumenty neprokazují, že je možné se na uvedené studie spoléhat. Výbor CHMP je navíc toho názoru, že skutečnost, že nebyly zaznamenány žádné farmakovigilanční signály, nepředstavuje dostatečné ujištění, protože nebylo stanoveno, že činnosti v rámci farmakovigilance mohou být určeny k odhalení takových signálů. Výbor CHMP nemůže bez důvodné pochybnosti vyloučit, že uvedené studie neovlivnila zásadní porušení správné klinické praxe na pracovišti, a zastává názor, že na tyto studie nelze spoléhat, pokud jde o stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Byly předloženy alternativní údaje k prokázání bioekvivalence přípravků Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel a Tramadol/Paracetamol Alter s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Po vyhodnocení alternativní studie výbor CHMP doporučuje zachovat rozhodnutí o registraci pro přípravky Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel a Tramadol/Paracetamol Alter a dospěl k závěru, že s ohledem na žádost o registraci přípravku Tiancesan byla za použití alternativních údajů prokázána jeho bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU.

Jako stěžejní důkazy pro prokázání bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU u přípravků Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb a Torasemida Stada a u projednávaných žádostí o registraci přípravků Arrox plus a rosuvastatina/ezetimiba Alter byly uváděny alternativní studie bioekvivalence, a nikoli studie provedené ve společnosti Synchron. Po vyhodnocení poskytnutých informací dospěl výbor CHMP k závěru, že poměru přínosů a rizik přípravků Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb a Torasemida Stada se obavy související se studii provedenými společností Synchron nedotýkají, a doporučil zachovat rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP obdobně dospěl k závěru, že poměru přínosů a rizik přípravku Hydrokortison Orifarm se obavy související se studii provedenými společností Synchron nedotýkají, a doporučil zachovat rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP posoudil poskytnuté informace a dospěl rovněž k závěru, že poměru přínosů a rizik přípravků Arrox plus a rosuvastatina/ezetimiba Alter se obavy související se studii provedenými společností Synchron nedotýkají, a doporučil, aby hodnocení této žádosti pokračovalo na vnitrostátní úrovni.

Byly předloženy výsledky studií bioekvivalence provedených mimo EU s referenčními léčivými přípravky registrovanými jinde než v EU. Podle článku 10 směrnice 2001/83/ES musí být potvrzena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Výsledky studií bioekvivalence s referenčními léčivými přípravky registrovanými jinde než v EU proto nemohou být přijaty jako důkaz uvedené bioekvivalence.

Vzhledem k tomu, že nebyla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, nebo vzhledem k tomu, že nebylo prokázáno, že léčivá látka léčivého přípravku má dobře zavedené léčebné použití, nelze požadavky uvedené v článku 10 nebo 10a směrnice 2001/83/ES považovat za splněné a nelze stanovit účinnost a bezpečnost dotčených léčivých přípravků, a proto nelze poměr přínosů a rizik považovat za příznivý. Výbor CHMP se proto domnívá, že všechny dotčené žádosti o registraci, které nejsou uvedeny ve výše uvedeném odstavci tohoto oddílu, v současné době nesplňují kritéria pro registraci, a doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro všechny dotčené léčivé přípravky, které nejsou uvedeny ve výše uvedeném odstavci tohoto oddílu (dotčené žádosti o registraci a rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IB).

Výbor proto doporučuje registraci dotčených léčivých přípravků (příloha IB) pozastavit, pokud nejsou příslušnými vnitrostátními orgány považovány za velmi důležité.

Pozastavení registrace léčivých přípravků považovaných za velmi důležité může být v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU odloženo nejdéle o 24 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace. V případě léčivých přípravků, které členské státy EU považují za velmi důležité, musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Registrovaný léčivý přípravek uvedený v příloze IB může být členským státem / členskými státy EU považován za velmi důležitý, pokud bylo na základě zvážení

dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba.

Postup přezkoumání

Po přijetí stanoviska výboru CHMP v květnu 2022 požádali držitelé rozhodnutí o registraci, společnosti AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva a Ratiopharm, o přezkoumání stanoviska výboru CHMP k postupu podle článku 31 týkajícího se společnosti Synchron Research Services v souladu s čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/83/ES pro své dotčené přípravky obsahující torasemid (tj. přípravky Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ a Torasemide Teva Italia). Držitelé rozhodnutí o registraci předložili dne 18. července 2022 podrobné důvody pro přezkoumání doporučení výboru CHMP.

Diskuse výboru CHMP týkající se důvodů pro přezkoumání

Výbor CHMP zvážil podrobné důvody předložené držiteli rozhodnutí o registraci v rámci tohoto postupu přezkoumání a vědecké údaje, na nichž se tyto důvody zakládají.

Výbor CHMP zopakoval, že zjištění uvedená v souvislosti s údaji získanými ve společnosti Synchron odrážejí široké problémy týkající se vhodnosti systému řízení kvality a celkové spolehlivosti veškerých údajů získaných ve společnosti Synchron. Výbor CHMP trval na tom, že nemůže bez důvodné pochybnosti vyloučit, že uvedené studie neovlivnila zásadní porušení správné klinické praxe na pracovišti, a že zastává názor, že na tyto studie nelze spoléhat, pokud jde o stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU. Výbor CHMP navíc zopakoval své stanovisko, že skutečnost, že nebyly zaznamenány žádné farmakovigilanční signály, nepředstavuje dostatečné ujištění k vyvození závěru o příznivém poměru přínosů a rizik za předpokladu, že nebyla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU, protože nebylo stanoveno, že činnosti v rámci farmakovigilance mohou být určeny k odhalení takových signálů.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že předložené vědecké odůvodnění pro chybějící opětovnou analýzu přirozeně kontaminovaného vzorku je založeno na těchto skutečnostech:

- metabolická zpětná přeměna nepředstavuje pro torasemid problém, jelikož metabolity torasemidu se zdají být stabilní a zpětná přeměna na původní látku během uchování je nepravděpodobná. Navíc vzhledem k rozdílu v molekulové hmotnosti by v případě, že jsou metabolity eluovány ve stejnou dobu jako původní léčivý přípravek, neinterferovaly s detekcí torasemidu prostřednictvím tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS). Ze stejného důvodu by souběžná medikace s ibuprofenem neměla vliv na výsledky, protože má odlišnou molekulovou hmotnost. Údaje o dlouhodobé stabilitě navíc nenaznačují problém s možnou zpětnou přeměnou. Výbor CHMP usoudil, že bioanalytická metoda je dostatečně citlivá, aby byla schopna detekovat analyt a jeho vnitřní standard bez jakýchkoli interferencí,
- jsou k dispozici přijatelné údaje z opakované analýzy (na základě analýzy vzorků pro kontrolu kvality),
- na základě porovnání farmakokinetických údajů získaných ve studii B034601 s údaji z literatury bylo prokázáno, že jsou srovnatelné,
- 90% interval spolehlivosti pozorovaný ve studii B034601 se pohybuje bezpečně v mezích 80–125% limitu, a proto je pravděpodobnost falešně pozitivního výsledku z důvodu problémů s opětovnou analýzou přirozeně kontaminovaného vzorku nízká.

Proto i když nejsou k dispozici žádné údaje o opětovné analýze přirozeně kontaminovaného vzorku s použitím stejné bioanalytické metody v téže laboratoři, předložené údaje dokládají platnost analytické metody a falešně pozitivní výsledek této studie bioekvivalence se považuje za nepravděpodobný. Výbor CHMP považoval nedostatek údajů o opětovné analýze přirozeně kontaminovaného vzorku za dostatečně odůvodněný v souladu s bodem 1.3 otázek a odpovědí agentury EMA týkajících se klinické farmakologie a farmakokinetiky.

Kromě toho byla během validace testována přesnost a preciznost vzorků torasemidu při kontrole kvality v rámci jednoho cyklu a mezi jednotlivými cykly při koncentracích ve vzorcích v dávkách 25, 250, 2500 a 6000 ng/ml. V zásadě by u nově přidané vysoké koncentrace v rámci kontroly kvality (tj. 6 000 ng/ml) měla být prokázána stabilita, údaje získané při dávkách 25, 250 a 2 500 ng/ml jsou nicméně pro podporu závěru o stabilitě považovány za dostatečné.

Matricový efekt byl hodnocen pomocí matric ze čtyř různých šarží/dárců. Ačkoli nebyl použit normalizovaný matriční faktor vnitřního standardu, nový pokyn ICH M10 pro validaci bioanalytické metody (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) tento požadavek neobsahuje. Výbor CHMP proto souhlasil s tím, že matricový efekt byl dostatečně vyhodnocen.

V souladu s požadavky pokynů agentury EMA pro validaci bioanalytické metody se selektivita považovala ve zpracovaných slepých vzorcích plazmy ze šesti různých zdrojů za prokázanou. Vzorky hemolýzy a/nebo lipemické vzorky nebyly hodnoceny, v tomto případě to však není nutné.

Dotčené vzorky byly získány ve zkumavkách s kyselinou ethylendiamintetraoctovou jako antikoagulantem. Pro analýzu vzorku i validaci metody byla použita stejná lidská plazma s kyselinou ethylendiamintetraoctovou. Ačkoli nebylo uvedeno, o jaký protiiont se jedná (např. K2, nebo K3), výbor CHMP usoudil, že z analytického hlediska je velmi nepravděpodobné, že by použití K2 namísto K3 kyseliny ethylendiamintetraoctové (nebo naopak) mělo vliv na přesnost a preciznost nebo na stabilitu torasemidu, a proto se další matricové antikoagulační testy nepovažují za nutné.

Výbor CHMP konstatoval, že byly provedeny tyto experimenty týkající se stability: stabilita při pokojové teplotě, stabilita během výrobního procesu a stabilita při uchovávání extrahovaných vzorků v chladničce. Z výsledků vyplynulo, že torasemid byl stabilní po dobu nejméně čtyřiceti osmi (48) hodin během zpracování vzorků při pokojové teplotě, a proto lze extrapolovat, že stabilita je při nízkých teplotách zachována. Výsledky rovněž prokázaly, že torasemid byl stabilní po dobu nejméně čtyřiceti osmi (48) hodin během uchovávání v chladničce. Na základě tohoto experimentu se stabilita automatického vzorkovače (stejná teplota jako v chladničce) považuje za prokázanou. Test stability pracovního roztoku nebyl proveden, pro přidání kalibračních vzorků a vzorků pro kontrolu kvality však připravený pracovní roztok použit byl.

Celkově výbor CHMP dospěl k závěru, že analytická metoda studie B034601 je pro analýzu torasemidu v plazmě dostatečně citlivá, přesná a precizní.

Výbor CHMP konstatoval, že držitelé rozhodnutí o registraci přípravků Torasemid AL a Torasemid STADA (společnosti Aliud Pharma GmbH a Stadapharm GmbH) rovněž odkazovali na studii B034601 jako na alternativní důkaz bioekvivalence. Vzhledem k tomu se výše uvedené úvahy týkající se studie B034601 vztahují také na tyto registrace.

Výbor CHMP dále konstatoval, že v době prvotní registrace těchto léčivých přípravků bylo upuštěno od provedení další studie bioekvivalence pro sílu 5 mg, a to na základě šarže 10 mg použité ve studii společnosti Synchron. Stejná 10mg šarže byla použita ve studii společnosti Synchron a ve studii B034601, proto lze výsledky studie B034601 extrapolovat na sílu 5 mg.

Výbor CHMP nakonec posoudil alternativní studii B034601 a dospěl k závěru, že dokládá bioekvivalenci přípravků obsahujících torasemid (Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide,

Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL a Torasemid STADA) s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo, v případě dobře zavedeného použití, s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře.

Výbor CHMP vzal také na vědomí další důvody pro přezkoumání předložené držiteli rozhodnutí o registraci a shrnuté v bodech 1 a 3 výše uvedeného oddílu, které však vzhledem k jejich nevědecké povaze a výše uvedenému závěru nejsou nadále relevantní, a proto zde nejsou projednány.

Na základě veškerých dostupných údajů, včetně informací předložených během prvotního hodnocení a podrobných důvodů pro přezkoumání předložených držiteli rozhodnutí o registraci, výbor CHMP doporučuje zachovat rozhodnutí o registraci pro přípravky Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL a Torasemid STADA.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP vzal na vědomí postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro registrace a žádosti o registraci léčivých přípravků, pro které byly klinické a/nebo bioanalytické části studií bioekvivalence prováděny ve společnosti Synchron Research Services, smluvní výzkumné organizaci se sídlem v Ahmadábádu v indickém státě Gudžarát, od doby zřízení pracoviště pod názvem Synchron Research Services,
- výbor CHMP přezkoumal dostupné údaje a informace předložené písemně a při ústním vysvětlení držiteli rozhodnutí o registraci a žadateli i informace poskytnuté společností Synchron Research Services. Výbor CHMP usoudil, že společnost Synchron Research Services neposkytla žádné nové informace, které by změnily závěry uvedené v oznámeních pro tento postup,
- výbor CHMP rovněž zvažil důvody pro přezkoumání, které písemně předložili držitelé rozhodnutí o registraci,
- výbor CHMP dospěl k závěru, že pro registrace a žádosti o registraci uvedené v příloze IA jsou k dispozici alternativní údaje pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo pro prokázání toho, že má léčivá látka léčivého přípravku dobře zavedené léčebné použití,
- výbor dospěl k závěru, že údaje na podporu udělení rozhodnutí o registraci / žádosti o registraci jsou nesprávné a že poměr přínosů a rizik není považován za příznivý pro:
 - registrované léčivé přípravky, pro které byly předloženy alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění, které výbor CHMP považuje za nedostatečné z hlediska stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo, v případě dobře zavedeného použití, s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře, nebo pro které nebyly předloženy žádné alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění (příloha IB),
 - žádosti o registraci, pro něž nebyly předloženy žádné alternativní údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění (příloha IB).

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES dospěl k tomuto závěru:

- a. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro které byla stanovena bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU nebo pro které bylo prokázáno, že léčivá látka léčivého přípravku má dobře zavedené léčebné použití (příloha IA), by měla být zachována, protože poměr přínosů a rizik je u těchto registrací považován za příznivý.

- b. Bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU byla stanovena pro přípravek Tiancesan a může být i nadále hodnocena příslušnými vnitrostátními orgány pro přípravky Arroxx plus a rosuvastatina/ezetimiba Alter uvedenými v příloze IA.
- c. Rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem / léčivým přípravkem registrovaným v EU uvedeným ve vědecké literatuře (příloha IB), by měla být pozastavena, protože údaje předložené na podporu registrace jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 116 směrnice 2001/83/ES příznivý.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci musí držitelé rozhodnutí o registraci na základě příslušných údajů doložit, že byla prokázána bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU v souladu s požadavky uvedenými v článku 10 směrnice 2001/83/ES (např. studie bioekvivalence provedená s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU) nebo případně, že byla prokázána bioekvivalence s léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře.

Některé z těchto registrovaných léčivých přípravků mohou být v jednotlivých členských státech EU považovány za velmi důležité, pokud na základě zvážení dostupnosti vhodných alternativních léčivých přípravků v příslušném členském státě / příslušných členských státech EU a případně i povahy léčeného onemocnění bylo stanoveno, že existuje potenciální nenaplněná léčebná potřeba. Pokud na základě těchto kritérií budou příslušné vnitrostátní orgány členských států EU považovat léčivý přípravek za velmi důležitý, může být pozastavení registrace dotčeného přípravku odloženo po dobu, po kterou bude léčivý přípravek považován za velmi důležitý. Tato doba odkladu nesmí být delší než 24 měsíců od vydání rozhodnutí Komise. Pokud během tohoto období členský stát / členské státy EU usoudí, že léčivý přípravek již není velmi důležitý, bude platit pozastavení jeho registrace. V případě léčivých přípravků považovaných členským státem / členskými státy EU za velmi důležité musí držitelé rozhodnutí o registraci do 12 měsíců od přijetí příslušného rozhodnutí Komise předložit studii bioekvivalence provedenou s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU / léčivým přípravkem uvedeným ve vědecké literatuře.

- d. Žádosti o registraci, pro něž údaje o bioekvivalenci nebo odůvodnění nebyly předloženy nebo nejsou výborem CHMP považovány za dostačující pro stanovení bioekvivalence s referenčním léčivým přípravkem registrovaným v EU (příloha IB), nesplňují kritéria pro registraci, protože údaje předložené na podporu registrací jsou nesprávné a poměr přínosů a rizik není u těchto registrací podle článku 26 směrnice 2001/83/ES považován za příznivý.