

**II priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Maisto ir vaistų administracija (FDA) neseniai priėjo prie išvados, kad visi klinikiniai ir bioanalitiniai tyrimai, kuriuos atliko „Synchron Research Services“ – sutartinių mokslinių tyrimų organizacija (SMTO), įsikūrusi Ahmadabade, Gudžarate (Indija), yra „nepriimtini dėl duomenų vientisumo problemų“ ir kad „šiuos tyrimus reikia kartoti“, nes iš patikrinimų ir tyrimų duomenų analizių matyti, jog bendrovė „kūrė klaidingus duomenis“, ir dėl to visi tyrimai, atlikti toje SMTO, yra „nepriimtini“<sup>1</sup>. Kalbant konkrečiau, JAV FDA rekomendacija grindžiama toliau išvardytų priežasčių deriniu:

- JAV FDA GKP patikrinimo rezultatai (2019 m. lapkričio 18–22 d.):
  - Tyrimo centrui nepavyko įrodyti, kad atliekant biologinio įsisavinamumo *in vivo* arba biologinio ekvivalentiškumo tyrimą taikytas analizės metodas yra tikslus ir pakankamai jautrus, kad būtų galima išmatuoti faktinę veikliosios medžiagos koncentraciją organizme.
  - Keliuose tyrimo centro atliktuose tyrimuose aptikta reikšmingų farmakokinetinių (FK) duomenų netikslumų.
- „Synchron“ surinktų tyrimų duomenų (prieš atitikties GKP reikalavimams patikrinimą ir po jo) analizė:
  - kelios poros tiriamųjų, kurių laiko ir koncentracijos profilis iš dalies sutampa;
  - skirtingos tiriamųjų grupės, kuriose daugelio pogrupių tiriamųjų  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  arba  $AUC_{0-\infty}$  (neskaitant kitų parametru) T/R santykis yra didesnis arba mažesnis nei 1, arba
  - tyrimų duomenys, dėl kurių kyla abi pirmiau nurodytos abejonės.
- Tinkamų SMTO atsakymų, kuriais būtų galima paaiškinti tyrimo duomenis ir pastabas, stoka.

Panašios abejonės anksčiau buvo kilusios po dviejų ES patikrinimų 2005 ir 2009 m. Tuo metu tai buvo vertinama kaip pavieniai reikalavimų nesilaikymo atvejai, o atitinkamų tyrimų duomenys buvo atmesti.

Turima informacija ir duomenys kelia rimtų abejonių dėl kokybės valdymo sistemos tinkamumo ir bendro „Synchron“ surinktų ir ES valstybėse narėse registracijai (paraiškoms) pagrįsti pateiktų duomenų patikimumo.

Todėl 2022 m. sausio 11–14 d. Belgija, Danija, Suomija, Nyderlandai ir Švedija pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau nurodytų problemų poveikį vaistinių preparatų, kurie ES valstybių narių buvo įregistruoti remiantis atitinkamais tyrimais, atliktais „Synchron Research Services“ tyrimo centruose, taip pat vaistinių preparatų, kurių registracijos procedūra tebevyksta, naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rekomendaciją, ar atitinkamus registracijos pažymėjimus reikėtų panaikinti, sustabdyti jų galiojimą, pakeisti jų sąlygas, ar palikti juos galioti.

## Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Sąvoka „biologinis ekvivalentiškumas“ yra pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį teikiamų paraiškų dėl generinių vaistinių preparatų pagrindas. Biologinio ekvivalentiško nustatymo tikslas – įrodyti generinio ir referencinio vaistinių preparatų biofarmacinės kokybės ekvivalentiškumą, kad būtų galima ikiklinikinius tyrimus susieti su referencinio vaistinio preparato klinikiniais tyrimais.

Jeigu biologinis ekvivalentiškumas neįrodomas, ES įregistruoto referencinio vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo duomenų negalima ekstrapoliuoti generiniam vaistiniam preparatui, nes šių dviejų vaistinių preparatų veikliosios medžiagos biologinis įsisavinamumas gali neatitikti iš anksto

---

<sup>1</sup> Daugiau informacijos apie FDA veiksmus, įskaitant bendrovei „Synchron“ išsiųstus laiškus, pateikiama [FDA svetainėje](#).

nustatytų priimtinių ribų. Šios ribos nustatomos siekiant užtikrinti panašias savybes *in vivo*, t. y. saugumo ir veiksmingumo panašumą. Jeigu generinio preparato biologinis įsisavinamumas yra didesnis nei iš anksto nustatyta viršutinė riba, t. y. referencinio vaistinio preparato biologinis įsisavinamumas, veikliosios medžiagos ekspozicija pacientų organizme gali būti didesnė, nei numatyta, todėl gali padaugėti šalutinio poveikio atvejų arba jis gali būti sunkesnis. Jeigu generinio preparato biologinis įsisavinamumas yra mažesnis nei iš anksto nustatyta apatinė riba, t. y. referencinio vaistinio preparato biologinis įsisavinamumas, veikliosios medžiagos ekspozicija gali būti mažesnė, nei numatyta, todėl gydymas gali būti ne toks veiksmingas, vaistinio preparato terapinis poveikis gali pasireikšti vėliau arba visai nepasireikšti.

Kai teikiamos paraiškos dėl hibridinių vaistinių preparatų pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį ir dėl plačiai taikomų vaistinių preparatų pagal Direktyvos 2001/83/EB 10a straipsnį, biologinio ekvivalentiškumo tyrimų poreikis nustatomas kiekvienu konkrečiu atveju. Vis dėlto tais atvejais, kai įrodyti lygiavertiškumą referenciniam vaistiniam preparatui arba pateiktoje mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui itin svarbu, kad būtų galima susieti ikiklinikinius tyrimus ir su referenciniu vaistiniu preparatu arba pateikta mokslinė literatūra susijusius klinikinius tyrimus, taikomi tie patys principai.

Nustatytų pažeidimų, susijusių su „Synchron“ surinktais duomenimis, sunkumas ir mastas sukėlė rimtų abejonių dėl kokybės valdymo sistemos tinkamumo ir bendro „Synchron“ surinktų ir ES valstybėse narėse registracijai (paraiškoms) pagrįsti pateiktų duomenų patikimumo.

Nesant patikimų duomenų, kuriais būtų įrodytas biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba, kai taikytina, duomenų apie mokslinėje literatūroje nurodytą vaistinį preparatą, kuriais būtų įrodyta, kad atitinkamo vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra plačiai taikoma medicinoje, įregistruotų arba teikiamų registruoti preparatų naudos ir rizikos santykio remiantis vien „Synchron Research Services“ surinktais duomenimis, skirtais biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti, negalima laikyti teigiamu, nes negalima atmesti saugumo (toleravimo) ar veiksmingumo problemų galimybes.

Nors pripažįstama, kad praeityje bendrovėje „Synchron Research Services“ (Indija) atliktų auditų ar patikrinimų rezultatai galėjo būti teigiami, manoma, kad nustatyti faktai, susiję su „Synchron“ surinktais duomenimis, atspindi platesnio pobūdžio problemas, susijusias su kokybės valdymo sistemos tinkamumu ir bendru visų „Synchron“ surinktų duomenų patikimumu, ir šių susirūpinimą keliančių klausimų negalima išspręsti atliekant nepatikimų duomenų peržiūrą ar auditą. Iš tiesų, nors nustatyti faktai yra susiję su bioanalitine tyrimų dalimi, atsižvelgiant į tai, kad taikant kokybės valdymo sistemą nepavyko užkirsti kelio tokiems trūkumams ir juos nustatyti, negalima atmesti tikimybės, kad ji neatliks savo funkcijos ir kitose tyrimų srityse (įskaitant klinikines dalis). Taip pat reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad klinikinėje ir bioanalitinėje veikloje dažnai taikomos viršutinių ribų valdymo priemonės. Dėl jų pobūdžio tokias problemas sunku nustatyti arba jų neįmanoma aptikti per patikrinimus. Laikomasi nuomonės, kad kitų šiame tyrimo centre atliekamų patikrinimų nepakaktų abejonėms išsklaidyti, nes gali būti, kad tiesiog nepavyktų nustatyti rimtų GKP pažeidimų, net jei jų būtų. Atsižvelgiant į tai, kad FDA pareikštos abejonės kartu su išvadamis, padarytomis po ankstesnių ES patikrinimų (2005 ir 2009 m. atliktų patikrinimų, po kurių atitinkami tyrimai buvo atmesti), kelia nerimą dėl SMTO sistemos, o ne dėl pavienių pažeidimų ir (arba) atvejų, rizikos laikotarpio nepavyko nustatyti. Todėl manoma, jog šie argumentai nerodo, kad tais tyrimais galima pasikliauti. Be to, CHMP mano, jog to, kad nebuvo aptikta jokių farmakologinio budrumo signalų, nepakanka abejonėms išsklaidyti, nes neįrodyta, kad vykdant atitinkamą farmakologinio budrumo veiklą tokius signalus apskritai būtų galima aptikti. CHMP be pagrįstų abejonių negali atmesti galimybes, kad šiame tyrimo centre nustatyti svarbūs GKP pažeidimai turėjo neigiamos įtakos tyrimams, ir laikosi nuomonės, kad šiais tyrimais negalima pasikliauti siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui.

Siekiant įrodyti Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel ir Tramadol/Paracetamol Alter biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui buvo pateikta alternatyvių duomenų. Įvertinęs alternatyvų tyrimą, CHMP rekomenduoja palikti galioti Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel ir Tramadol/Paracetamol Alter registracijos pažymėjimus ir daro išvadą, kad, kiek tai susiję su paraiška dėl Tiancesan registracijos, biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodytas remiantis alternatyviais duomenimis.

Kaip pagrindiniai duomenys buvo nurodyti ne „Synchron“ atlikti tyrimai, o alternatyvūs biologinio ekvivalentiškumo tyrimai, kuriais siekta įrodyti Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb ir Torasemida Stada ir pagal tebenagrinėjamą registracijos paraišką – Arrox plus ir Rosuvastatina/Ezetimiba Alter biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Įvertinęs pateiktą informaciją, CHMP priėjo prie išvados, kad abejonės, susijusios su „Synchron“ atliktais tyrimais, neturi įtakos Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb ir Torasemida Stada naudos ir rizikos santykiui, ir rekomendavo palikti galioti jų registracijos pažymėjimus. Taip pat CHMP padarė išvadą, kad dėl abejonių, susijusių su „Synchron“ atliktais tyrimais, nenukentėjo Hydrokortison Orifarm naudos ir rizikos santykis, ir rekomendavo palikti galioti jo registracijos pažymėjimą. Be to, įvertinęs pateiktą informaciją, CHMP priėjo prie išvados, kad abejonės, susijusios su „Synchron“ atliktais tyrimais, neturi įtakos Arrox plus ir rosuvastatina/ezetimiba Alter naudos ir rizikos santykiui, ir rekomendavo leisti toliau vertinti šią paraišką nacionaliniu lygmeniu.

Buvo pateikti už ES ribų atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų su ne ES registruotais referenciniais vaistiniais preparatais rezultatai. Pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnį turi būti įrodytas vaistinio preparato biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Todėl naudojant ne ES įregistruotus vaistinius preparatus atliktų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų rezultatai yra nepriimtini minėtam biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti.

Neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba neįrodžius, kad vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra plačiai taikoma medicinoje, Direktyvos 2001/83/EB 10 arba 10a straipsnyje nustatytų reikalavimų negalima laikyti įvykdytais ir atitinkamų vaistinių preparatų veiksmingumo ir saugumo negalima nustatyti, todėl vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu. Taigi CHMP nusprendė, kad šiuo metu visos atitinkamos paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kurios nėra išvardytos ankstesnėje šio skyriaus dalyje, neatitinka registracijos kriterijų, ir rekomendavo sustabdyti visų tų vaistinių preparatų, kurie nėra įtraukti į pirmiau minėtą šio skyriaus dalį (paraiškos gauti registracijos pažymėjimą ir registracijos pažymėjimai išvardyti IB priede), registracijos pažymėjimų galiojimą.

Komitetas rekomenduoja sustabdyti šių registracijos pažymėjimų (IB priedas) galiojimą, nebent atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos konkretų vaistinį preparatą laiko ypatingos svarbos vaistu.

Atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ypač svarbiais laikomų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti, bet ne daugiau kaip 24 mėnesiams po Europos Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistinis preparatas nebėra itin svarbus, atitinkamo registracijos pažymėjimo galiojimas turi būti sustabdytas. Per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo tų vaistinių preparatų, kuriuos valstybės narės laiko itin svarbiais, registruotojai privalo pateikti biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimą. IB priede nurodytą vaistinį preparatą ES valstybė (-ės) narė (-ės) gali laikyti itin svarbiu, remdamasi (-osi) galimo nepatenkinto medicininio

poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistiniu preparatu, pobūdį.

### **Pakartotinio nagrinėjimo procedūra**

2022 m. gegužės mėn. priėmus CHMP nuomonę, registruotojai „AbZ Pharma GmbH“, „Pliva“, „Teva“ ir „Ratiopharm“ paprašė pakartotinai išnagrinėti CHMP nuomonę dėl 31 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros dėl „Synchron Research Services“ pagal Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsnio 4 dalį dėl atitinkamų jų preparatų, kurių sudėtyje yra torazemido (t. y. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ ir Torasemide Teva Italia). Išsamiai paaiškintas priežastis pakartotinai išnagrinėti CHMP rekomendaciją registruotojai pateikė 2022 m. liepos 18 d.

### **Pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę aptarimas CHMP**

CHMP apsvaustė išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis, kurias registruotojai pateikė šios pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu, ir jas pagrindžiančius mokslinius duomenis.

CHMP pakartotojo, kad nustatyti faktai, susiję su „Synchron“ surinktais duomenimis, atspindi plačias problemas, susijusias su kokybės valdymo sistemos tinkamumu ir bendru visų „Synchron“ surinktų duomenų patikimumu. CHMP be pagrįstų abejonių negali atmesti galimybės, kad šiame tyrimo centre nustatyti svarbūs GKP pažeidimai turėjo neigiamos įtakos atitinkamiems tyrimams, ir laikosi nuomonės, kad šiais tyrimais negalima pasikliauti siekiant įrodyti vaistinių preparatų biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Be to, CHMP pakartotojo savo nuomonę, jog tai, kad nebuvo nustatyta jokių farmakologinio budrumo signalų, nėra pakankamas patikinimas, kad, neįrodžius biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam vaistiniam preparatui, naudos ir rizikos santykis bus teigiamas, nes neįrodyta, kad tokia farmakologinio budrumo veikla apskritai galima nustatyti tokį signalą.

CHMP manymu, pateiktos mokslinės priežastys, dėl kurių nebuvo atlikta pakartotinė mėginio analizė (ISR), patvirtina, kad:

- torazemido atvirkštinė metabolinė konversija nenumatoma, nes atrodo, kad torazemido metabolitai yra stabilūs, todėl mažai tikėtina, kad laikymo laikotarpiu jie virs pirmine medžiaga. Be to, dėl molekulinės masės skirtumo, jeigu metabolitai būtų išplaunami tuo pačiu metu kaip ir pirminis vaistas, tai netrukdytų aptikti torazemido dvigubosios masių spektrometrijos (MS/MS) detektoriumi. Dėl tos pačios priežasties rezultatams nebūtų turėjęs įtakos vienalaikis vartojimas su ibuprofenu, nes jo molekulinė masė skiriasi. Be to, jokių problemų, susijusių su galima atvirkštine konversija, nenustatyta remiantis ilgalaikio stabilumo duomenimis. CHMP mano, jog bioanalizės metodas yra pakankamai jautrus, kad jį taikant būtų galima be trukdžių nustatyti analizę ir jos vidinį etaloną.
- Galima susipažinti su priimtinais duomenimis apie pakartotinę analizę (remiantis KK mėginių analize).
- Palyginus tyrimo B034601 farmakokinetinius duomenis su mokslinėje literatūroje paskelbtais duomenimis, nustatyta, kad šie duomenys yra panašūs.
- 90 proc. PI, nustatytas atliekant tyrimą B034601, visiškai atitinka 80–125 proc. ribas, todėl tikimybė, kad dėl su ISR susijusių problemų bus gautas klaidingai teigiamas rezultatas, yra nedidelė.

Todėl, nors nėra duomenų apie ISR naudojant tą patį bioanalizės metodą toje pačioje laboratorijoje, pateikti duomenys patvirtina analizės metodo pagrįstumą ir manoma, kad klaidingai teigiami šio biologinio ekvivalentiškumo tyrimo rezultatai yra mažai tikėtini. CHMP mano, kad, atsižvelgiant į EMA klausimų ir atsakymų dėl klinikinės farmakologijos ir farmakokinetikos 1.3 punktą, duomenų apie ISR nepakanka.

Be to, atliekant tinkamumo patvirtinimo procedūrą, su 25, 250, 2500 ir 6000 ng/ml koncentracijos torazemido kokybės kontrolės (QC) mėginiais buvo tiriamas procedūros tikslumas ir glaudumas tarp bandymų. Iš esmės, kalbant apie naujai pridėtą didelę KK koncentraciją (t. y. 6000 ng/ml), turėjo būti įrodomas stabilumas, tačiau nuspręsta, jog išvadai dėl stabilumo padaryti pakanka tiriant 25, 250 ir 2500 ng/ml koncentracijas surinktų duomenų.

Matricos poveikis buvo vertinamas naudojant 4 skirtingų serijų (donorų) matricas. Vidinė standartinė normalizuota faktorių matrica nebuvo taikoma, bet šis reikalavimas neįtrauktas į naująsias TSK gaires M10 dėl bioanalizės metodo patvirtinimo (EMA/CHMP/ICH/172948/2019). Todėl CHMP sutarė, kad matricos poveikis įvertintas pakankamai.

Nuspręsta, kad, atsižvelgiant į EMA gairėse dėl bioanalizės metodo validacijos nustatytus reikalavimus, selektyvumą patvirtina iš 6 skirtingų šaltinių paimti apdoroti tuštieji plazmos mėginiai. Hemolizuoti ir (arba) lipemieniai mėginiai nebuvo vertinami, tačiau šiuo atveju tokio reikalavimo nėra.

Tiriamieji mėginiai buvo paimti į mėgintuvėlius su EDTA antikoagulantu. Ta pati EDTA žmogaus plazma buvo naudojama tiek atliekant tyrimų mėginių analizę, tiek validuojant metodą. Taigi, nors atkreipiamas dėmesys į tai, kad priešjonis nebuvo paminėtas (pvz., K2 arba K3), CHMP mano, jog analizės požiūriu labai mažai tikėtina, kad K2 naudojimas vietoje K3-EDTA (arba atvirkščiai) darytų poveikį tikslumui ir torazemido stabilumui, todėl manytina, kad papildomų matricų antikoagulantų tyrimų atlikti nereikia.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad buvo atlikti šie su stabilumu susiję bandymai: stabilumas kambario temperatūroje, stabilumas proceso metu ir gautų mėginių stabilumas laikant šaldytuve. Rezultatai parodė, kad torazemidas kambario temperatūroje buvo stabilus bent keturiasdešimt aštuonias (48) valandas, todėl galima ekstrapoliuoti, kad vėsesnėje temperatūroje stabilumas išlieka. Rezultatai taip pat parodė, kad torazemidas buvo stabilus bent keturiasdešimt aštuonias (48) valandas, kol buvo laikomas šaldytuve. Remiantis šiuo bandymu, manoma, kad mėginių emiklio stabilumas laikomas įrodytu (tokia pat temperatūra, kaip ir šaldytuve). Darbinio tirpalo stabilumo bandymas nebuvo atliktas, bet paruoštas darbinis tirpalas buvo naudojamas kalibravimo kontrolės ir kokybės kontrolės mėginiams.

Apskritai CHMP priėjo prie išvados, jog tyrimo B034601 analizės metodas yra pakankamai jautrus ir tikslus, kad jį būtų galima taikyti atliekant torazemido analizę plazmoje.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad Torazemid AL ir Torazemid STADA registruotojai (atitinkamai „Aliud Pharma GmbH“ ir „Stadapharm GmbH“) taip pat rėmėsi B034601 tyrimu kaip alternatyviu biologinio ekvivalentiškumo įrodymu. Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, su tyrimu B034601 susijusios aplinkybės taikytinos ir šioms registracijoms.

Be to, CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad per pirminę šių vaistinių preparatų registraciją buvo atsisakyta dar vieno vaistinių preparatų 5 mg stiprumo biologinio ekvivalentiškumo tyrimo, remiantis „Synchron“ tyrime naudota 10 mg serija. Atliekant „Synchron“ tyrimą ir tyrimą B034601, buvo naudojama ta pati 10 mg serija, todėl pastarojo tyrimo rezultatus galima ekstrapoliuoti 5 mg stiprumo vaistiniam preparatui.

Taigi, įvertinęs alternatyvų tyrimą B034601, CHMP nusprendė, kad jis patvirtina preparatų Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia,

Torasemid AL ir Torasemid STADA, kurių sudėtyje yra torazemido, biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba, jei tai plačiai taikomi preparatai, mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui.

CHMP taip pat atkreipė dėmesį į kitas registruotojų pateiktas ir pirmiau minėto skyriaus 1 ir 3 punktuose apibendrintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, tačiau, atsižvelgiant į jų nemokslinį pobūdį ir pirmiau pateiktą išvadą, jos nebėra aktualios, todėl čia neaptariamos.

Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, įskaitant informaciją, pateiktą per pirminio vertinimo procedūrą, ir registruotojų pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešastis, CHMP rekomenduoja palikti galioti Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL ir Torasemid STADA registracijos pažymėjimus.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- CHMP apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų ir paraiškų gauti registracijos pažymėjimus vaistiniams preparatams, su kurių biologinio ekvivalentiškumo tyrimais susiję klinikiniai bandymai ir (arba) bioanalizė buvo atliekami „Synchron Research Services“ – sutartinių mokslinių tyrimų organizacijoje (SMTO), įsikūrusioje Ahmadabade, Gudžarate (Indija), nuo tyrimo centro „Synchron Research Services“ įkūrimo;
- CHMP peržiūrėjo turimus duomenis ir informaciją, kurią registruotojai ir pareiškėjai pateikė raštu ir žodžiu, taip pat „Synchron Research Services“ pateiktą informaciją ir nusprendė, kad „Synchron Research Services“ nepateikė jokios naujos informacijos, kuri pakeistų šios procedūros pranešimuose išdėstytas išvadas;
- CHMP taip pat apsvarstė registruotojų raštu pateiktas priešastis, dėl kurių buvo prašoma pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę;
- CHMP priėjo prie išvados, kad, kalbant apie IA priede nurodytus registracijos pažymėjimus ir paraiškas gauti registracijos pažymėjimą, buvo alternatyvių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įrodyti biologinį ekvivalentiškumą ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba įrodyti, kad vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra plačiai taikoma;
- komitetas priėjo prie išvados, kad informacija, kuria pagrįsti registracijos pažymėjimai ir paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, yra neteisinga, todėl toliau nurodytų vaistinių preparatų naudos ir rizikos santykis yra neigiamas:
  - įregistruotų vaistinių preparatų, dėl kurių buvo pateikti alternatyvūs biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys, tačiau CHMP nusprendė, kad tų duomenų nepakanka šių vaistinių preparatų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti, arba, jei tai mokslinėje literatūroje nurodytas vaistinis preparatas – įrodyti, kad jis yra plačiai taikomas vaistinis preparatas, arba kurių alternatyvių biologinio ekvivalentiškumo duomenų arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiančių duomenų nebuvo pateikta (IB priedas);
  - vaistinių preparatų, su kurių paraiškomis gauti registracijos pažymėjimą nepateikta alternatyvių duomenų biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti ar alternatyvių biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiančių duomenų (IB priedas),

todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, CHMP daro išvadą, kad:

- a. vaistinių preparatų, kurių biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas arba įrodyta, kad jų veiklioji medžiaga yra plačiai taikoma medicinoje (IA priedas), registracijos pažymėjimus reikia palikti galioti, nes preparatams, nurodytiems šiuose registracijos pažymėjimuose, naudos ir rizikos santykis yra teigiamas;
- b. su Tiansan susijęs biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui yra įrodytas ir atitinkamos nacionalinės kompetentingos institucijos gali toliau vertinti IA priede nurodytą Arrox plus ir rosuvastatina/ezetimiba Alter ekvivalentiškumą;
- c. vaistinių preparatų, kurių biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nepateikti arba, CHMP nuomone, yra laikomi nepakankamais jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui (IB priedas) įrodyti, registracijos pažymėjimų galiojimą reikia sustabdyti, nes informacija, kuria remiantis suteikti registracijos pažymėjimai, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnį šių registruotų preparatų naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.

Norėdami, kad sustabdytas registracijos pažymėjimų galiojimas būtų atnaujintas, registruotojai privalo, vadovaudamiesi Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje nustatytais reikalavimais, pateikti įrodymus, kad, remiantis atitinkamais duomenimis (pvz., biologinio ekvivalentiškumo ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui tyrimo duomenimis), yra įrodytas biologinis ekvivalentiškumas ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba, kai taikytina plačiai taikomiems vaistiniams preparatams, biologinis ekvivalentiškumas mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui.

Pavienės ES valstybės narės gali kai kuriuos iš šių įregistruotų vaistinių preparatų laikyti itin svarbiais, remdamosi galimo nepatenkinto medicininio poreikio vertinimu, atsižvelgiant į tinkamų alternatyvių vaistinių preparatų prieinamumą atitinkamoje (-ose) ES valstybėje (-ėse) narėje (-ėse) ir, kai tinka, ligos, kurią numatoma gydyti tuo vaistu, pobūdį. Jeigu, remdamosi šiais kriterijais, atitinkamos ES valstybių narių nacionalinės kompetentingos institucijos laikosi nuomonės, kad vaistinis preparatas yra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sustabdymą galima atidėti laikotarpiui, kuriuo šis vaistinis preparatas laikomas itin svarbiu. Šis atidėjimo laikotarpis negali būti ilgesnis kaip 24 mėnesiai nuo Komisijos sprendimo paskelbimo. Jeigu šiuo laikotarpiu ES valstybė (-ės) narė (-ės) nuspręstų, kad vaistinis preparatas nebėra itin svarbus, atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimas turi būti sustabdytas. Registruotojai privalo per 12 mėnesių nuo Komisijos sprendimo paskelbimo pateikti šių ES valstybės (-ių) narės (-ių) itin svarbiais laikomų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo ES registruotam referenciniam vaistiniam preparatui arba mokslinėje literatūroje nurodytam vaistiniam preparatui tyrimą;

- d. paraiškos gauti registracijos pažymėjimą, kuriose nurodytų vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo duomenys arba biologinį ekvivalentiškumą pagrindžiantys duomenys nepateikti arba kurių duomenų, CHMP nuomone, nepakanka jų biologiniam ekvivalentiškumui ES įregistruotam referenciniam vaistiniam preparatui įrodyti (IB priedas), neatitinka registracijos kriterijų, nes informacija, kuria pagrįstos paraiškos gauti registracijos pažymėjimus, yra neteisinga ir pagal Direktyvos 2001/83/EB 26 straipsnį šių vaistinių preparatų, kuriuos prašoma įregistruoti, naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas.