

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) nedavno je zaključila da sva klinička i bioanalitička ispitivanja koja je provela tvrtka Synchron Research Services, ugovorna istraživačka organizacija (engl. *contract research organisation* – CRO) sa sjedištem u Ahmedabadu, u saveznoj državi Gudžarat u Indiji, „nisu prihvatljiva zbog zabrinutosti u pogledu cjelovitosti podataka” te da se „ispitivanja moraju ponoviti” jer su inspekcije i analize podataka iz ispitivanja upućivale na to da je tvrtka „odgovorna za stvaranje lažnih podataka” te da su sva ispitivanja provedena u toj organizaciji stoga „neprihvatljiva”¹. Konkretnije, preporuka Američke uprave za hranu i lijekove temelji se na sljedećem:

- ishodu inspekcije dobre kliničke prakse Američke uprave za hranu i lijekove (18. – 22. studenoga 2019.):
 - istraživačka organizacija nije uspjela dokazati da je analitička metoda upotrijebljena u *in vivo* ispitivanju bioraspoloživosti ili bioekvivalencije precizna i dovoljno osjetljiva za mjerenje stvarne koncentracije aktivnog lijeka u tijelu;
 - značajne anomalije farmakokinetičkih podataka primijećene su u više ispitivanja provedenih na toj lokaciji;
- analizi podataka iz ispitivanja koje je proizvela tvrtka Synchron (prije i poslije inspekcije dobre kliničke prakse):
 - više parova ispitanika imalo je profile vremena i koncentracije koji se preklapaju;
 - u različitim skupinama ispitanika omjer T/R za C_{max}, AUC_{0-t} ili AUC_{0-∞}, među ostalim parametrima, bio je za većinu ispitanika u podskupinama iznad ili ispod 1; ili
 - podatci iz ispitivanja bili su zabrinjavajući zbog oba razloga;
- nedostatku odgovarajućih odgovora ugovorne istraživačke organizacije u kojima bi objasnila podatke i opažanja iz ispitivanja.

Slični razlozi za zabrinutost prethodno su utvrđeni nakon dviju inspekcija EU-a 2005. i 2009., ali su se u to vrijeme smatrali izoliranom neusklađenosti, a podatci iz predmetnih ispitivanja odbačeni su.

Dostupne informacije i podatci izazivaju ozbiljnu zabrinutost u pogledu prikladnosti sustava upravljanja kvalitetom i sveukupne pouzdanosti podataka proizvedenih u Synchronu koji su podneseni kao potpora izdavanju (odnosno zahtjevima za izdavanje) odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama članicama EU-a.

U razdoblju između 11. i 14. siječnja 2022. Belgija, Danska, Finska, Nizozemska i Švedska pokrenule su stoga postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te su zatražile od CHMP-a da ocijeni utjecaj prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijekova koje su države članice EU-a odobrile na temelju relevantnih ispitivanja provedenih na lokacijama tvrtke Synchron Research Services, kao i na postupke u tijeku, te da objavi preporuku o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje lijeka u promet zadržati, izmijeniti, privremeno ukinuti ili oduzeti.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

U skladu s člankom 10. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ u zahtjevima za generičke lijekove koncept bioekvivalencije je temeljan. Svrha utvrđivanja bioekvivalencije jest dokazati ekvivalenciju u kakvoći

¹ Dodatne informacije o postupku Američke uprave za hranu i lijekove, uključujući dopise poslane tvrtki Synchron, dostupne su na [mrežnom mjestu FDA-a](#).

biofarmaceutika između generičkog lijeka i referentnog lijeka kako bi se izbjeglo provođenje pretkliničkih i kliničkih ispitivanja povezanih s referentnim lijekom.

Ako bioekvivalencija nije utvrđena, sigurnost i djelotvornost ne mogu se ekstrapolirati s referentnog lijeka odobrenog u EU-u na generički lijek jer bioraspoloživost djelatne tvari između tih dvaju lijekova možda nije unutar prihvatljivih unaprijed definiranih graničnih vrijednosti. Te su granične vrijednosti utvrđene kako bi se osigurala usporediva učinkovitost *in vivo*, tj. sličnost u pogledu sigurnosti i djelotvornosti. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka veća od unaprijed definirane gornje granice, tj. bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može rezultirati većim izlaganjem bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do povećanja incidencije ili ozbiljnosti nuspojava. Ako je bioraspoloživost generičkog lijeka niža od unaprijed definirane donje granice, tj. bioraspoloživosti referentnog lijeka, to može rezultirati manjim izlaganjem bolesnika djelatnoj tvari od namjeravanog, što može dovesti do smanjene djelotvornosti te kašnjenja ili čak izostanka terapijske učinkovitosti.

U zahtjevima za hibridne lijekove u skladu s člankom 10. stavkom 3. Direktive 2001/83/EZ i za lijekove koji imaju provjerenu medicinsku uporabu u skladu s člankom 10.a Direktive 2001/83/EZ potreba za ispitivanjima bioekvivalencije utvrđuje se za svaki slučaj zasebno. Međutim, u slučajevima u kojima je bilo ključno dokazati ekvivalentnost s referentnim lijekom ili s lijekom navedenim u dostavljenoj znanstvenoj literaturi kako bi se izbjeglo provođenje pretkliničkih ispitivanja i kliničkih ispitivanja povezanih s referentnim lijekom ili s dostavljenom znanstvenom literaturom, primjenjuju se ista načela.

Ozbiljnost i opseg nalaza povezanih s podacima koje je proizveo Synchron izazvali su ozbiljnu zabrinutost u pogledu prikladnosti sustava upravljanja kvalitetom i ukupne pouzdanosti podataka koje je proizveo Synchron, a koji su podneseni kao potpora izdavanju (odnosno zahtjevima za izdavanje) odobrenja za stavljanje lijeka u promet u državama članicama EU-a.

U nedostatku pouzdanih podataka koji bi dokazali bioekvivalenciju s referentnim lijekom odobrenim u EU-u ili, ako je primjenjivo, s lijekom navedenim u znanstvenoj literaturi, odnosno podataka koji pokazuju da djelatna tvar predmetnog lijeka ima provjerenu medicinsku uporabu, omjer koristi i rizika za lijekove koji su odobreni ili za koje se traži odobrenje za stavljanje u promet koji se temelji samo na podacima o bioekvivalenciji dobivenima od tvrtke Synchron Research Services ne može se smatrati pozitivnim jer se ne mogu isključiti problemi sa sigurnosti/podnošljivosti ili djelotvornosti.

Iako je potvrđeno da su revizije ili inspekcije koje su u prošlosti provedene u tvrtki Synchron Research Services u Indiji imale i pozitivne ishode, smatra se da nalazi o podacima dobivenima u tvrtki Synchron odražavaju šire probleme u pogledu prikladnosti sustava upravljanja kvalitetom i ukupne pouzdanosti svih podataka dobivenih u tvrtki Synchron te da se za otklanjanje zabrinutosti ne može koristiti pregled ili revizija nepouzdatih podataka. Iako se nalazi odnose na bioanalitički dio ispitivanja, s obzirom na to da ih sustav upravljanja kvalitetom nije uspio spriječiti i otkriti njihovu pojavu, ne mogu se isključiti nedostaci u drugim područjima ispitivanja (uključujući kliničke dijelove). Također treba napomenuti da je uključenost višeg rukovodstva uobičajena za kliničke i bioanalitičke aktivnosti. Zbog prirode tih aktivnosti, te je probleme teško utvrditi ili ih nije moguće otkriti tijekom inspekcije. Smatra se da svaka druga inspekcija provedena na dotičnoj lokaciji ne bi pružila dovoljnu sigurnost jer možda nisu otkrivena ozbiljna kršenja dobre kliničke prakse, čak i ako postoje. S obzirom na to da razlozi za zabrinutost koje je iznio FDA, zajedno s opažanjima EU-a iz prethodnih inspekcija lokacije (inspekcije iz 2005. i 2009. koje su dovele do odbijanja predmetnih ispitivanja), upućuju na probleme u sustavu CRO-a, a ne na izolirane nalaze/slučajeve, nije bilo moguće odrediti razdoblje rizika. Stoga se smatra da ti argumenti dokazuju da navedena ispitivanja nisu pouzdana. Osim toga, CHMP smatra da izostanak identifikacije bilo kakvih farmakovigilancijskih signala ne pruža dovoljnu sigurnost jer nije utvrđeno jesu li farmakovigilancijske aktivnosti osmišljene tako da mogu otkriti takve signale. CHMP ne može izvan svake sumnje isključiti mogućnost da su ozbiljna kršenja dobre kliničke prakse na dotičnoj

lokaciji utjecala na navedena ispitivanja te smatra da ispitivanja nisu pouzdana za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u.

Dostavljeni su alternativni podatci za dokazivanje bioekvivalencije lijekova Almiden, Amlodipin Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramympa, Xymel i Tramadol/Paracetamol Alter s referentnim lijekom odobrenim u EU-u. Nakon što je ocijenio alternativno ispitivanje, CHMP preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Almiden, Amlodipin Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramympa, Xymel i Tramadol/Paracetamol Alter te zaključuje da je u pogledu zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Tiancesan dokazana bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u na temelju alternativnih podataka.

Alternativna ispitivanja bioekvivalencije navedena su kao ključni dokazi za dokazivanje bioekvivalencije lijekova Amlodipin Jubilant, Azitromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb i Torasemida Stada te lijekova Arrox plus i rosuvastatina/ezetimiba Alter za koje je podnesen zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet s referentnim lijekom odobrenim u EU-u, a ne ispitivanja koja je proveo Synchron. Nakon što je procijenio dostavljene informacije, CHMP je zaključio da razlozi za zabrinutost povezani s ispitivanjima koja je proveo Synchron nisu utjecale na omjer koristi i rizika za lijekove Amlodipin Jubilant, Azitromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb i Torasemida Stada te je preporučio zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Isto tako, CHMP je zaključio da razlozi za zabrinutost povezani s ispitivanjima koja je proveo Synchron nisu utjecali na omjer koristi i rizika lijeka Hydrokortison Orifarm te je preporučio zadržavanje odobrenja za stavljanje u promet. Nakon procjene dostavljenih informacija, CHMP je također zaključio da razlozi za zabrinutost povezani s ispitivanjima koja je proveo Synchron nisu utjecali na omjer koristi i rizika za lijekove Arrox plus i rosuvastatina/ezetimiba Alter te je preporučio da se procjena tog zahtjeva može nastaviti na nacionalnoj razini.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenih izvan EU-a s referentnim lijekovima odobrenima izvan EU-a. Na temelju članka 10. Direktive 2001/83/EZ, bioekvivalenciju je potrebno utvrditi u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojima se upotrebljavaju referentni lijekovi odobreni izvan EU-a stoga se ne mogu prihvatiti za dokazivanje navedene bioekvivalencije.

Budući da bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u nije dokazana, odnosno budući da nije dokazano da djelatna tvar lijeka ima provjerenu medicinsku uporabu, zahtjevi iz članka 10. ili 10.a Direktive 2001/83/EZ ne mogu se smatrati ispunjenima te se djelotvornost i sigurnost navedenih lijekova ne može utvrditi. Stoga se omjer koristi i rizika ne može smatrati pozitivnim. CHMP stoga smatra da svi predmetni zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet koji nisu navedeni u prethodnom odlomku ovog odjeljka trenutačno ne ispunjavaju kriterije za izdavanje odobrenja te je za njih preporučio privremeno ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (dotični zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet i odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedeni su u Prilogu I.B).

Odbor preporučuje da se dotična odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Prilog I.B) privremeno ukinu ako relevantna nacionalna nadležna tijela taj lijek ne smatraju izrazito važnim.

Privremeno ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka koji se smatra izrazito važnim može se u relevantnoj državi članici (relevantnim državama članicama) odgoditi na razdoblje koje ne smije biti dulje od 24 mjeseca od dana donošenja Odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica (ili više njih) zaključi da lijek više nije izrazito važan, dolazi do privremenog ukidanja dotičnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za lijekove koje države članice EU-a smatraju izrazito važnima nositelji

odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije. Država članica EU-a (ili više njih) može smatrati da je određeni odobreni lijek naveden u Prilogu I.B izrazito važan na temelju procjene potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost odgovarajućih alternativnih lijekova u odnosnoj državi članici ili državama članicama EU-a i, prema potrebi, prirodu bolesti koja se liječi.

Postupak preispitivanja

Nakon donošenja mišljenja CHMP-a u svibnju 2022. nositelji odobrenja AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva i Ratiopharm zatražili su preispitivanje mišljenja CHMP-a o upućivanju na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ u vezi s tvrtkom Synchron Research Services u skladu s člankom 32. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže torasemid (tj. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ i Torasemide Teva Italia). Detaljne razloge za preispitivanje preporuke CHMP-a nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su 18. srpnja 2022.

Rasprava CHMP-a o razlozima za preispitivanje

CHMP je razmotrio detaljne razloge koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje u promet u okviru ovog postupka preispitivanja te znanstvene podatke koji potkrepljuju te razloge.

CHMP je ponovio da nalazi utvrđeni u vezi s podacima dobivenima u tvrtki Synchron odražavaju šire probleme u pogledu prikladnosti sustava upravljanja kvalitetom i ukupne pouzdanosti svih podataka dobivenih u tvrtki Synchron. CHMP je ostao pri svojem mišljenju da ne može izvan svake sumnje isključiti mogućnost da su ozbiljna kršenja dobre kliničke prakse na dotičnoj lokaciji utjecala na navedena ispitivanja te smatra da ispitivanja nisu pouzdana za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u. Osim toga, CHMP je ponovio svoje mišljenje da izostanak identifikacije bilo kakvih farmakovigilancijskih signala ne pruža dovoljno jamstva za donošenje zaključka o pozitivnom omjeru koristi i rizika u nedostatku dokaza bioekvivalencije s referentnim lijekom odobrenim u EU-u jer nije utvrđeno jesu li farmakovigilancijske aktivnosti osmišljene tako da mogu otkriti takve signale.

CHMP je smatrao da znanstveno opravdanje za izostanak ponovne analize uzorka (engl. incurred sample reanalysis, ISR) podupire sljedeće:

- metabolička povratna konverzija nije problem za torasemid jer se čini da su metaboliti torasemida stabilni i da povratna konverzija u matični lijek tijekom skladištenja nije vjerojatna. Nadalje, zbog razlike u molekularnoj težini, u slučaju da se metaboliti eluiraju u isto vrijeme kao i matični lijek, to ne bi interferiralo s otkrivanjem torasemida s pomoću tandemске masene spektrometrije (MS/MS). Iz istog razloga istodobna primjena s ibuprofenom ne bi utjecala na rezultate jer im se molekularna masa razlikuje. Osim toga, podaci o dugoročnoj stabilnosti nisu upućivali na problem moguće povratne konverzije. CHMP je smatrao da je bioanalitička metoda dovoljno osjetljiva da može otkriti analit i njegov interni standard bez ikakvih interferencija;
- dostupni su prihvatljivi podaci o ponovljenoj analizi (na temelju analize uzorka za kontrolu kvalitete);
- usporedba farmakokinetičkih podataka dobivenih u ispitivanju B034601 s podacima iz literature pokazala je da su ti podaci usporedivi;

- interval pouzdanosti od 90 % zabilježen u ispitivanju B034601 unutar je granica od 80 – 125 % te je stoga vjerojatnost lažno pozitivnog ishoda zbog problema s ISR-om mala.

Stoga, iako nisu dostupni podatci ISR-a dobiveni u istom laboratoriju s pomoću iste bioanalitičke metode, dostavljeni podatci potvrđuju valjanost analitičke metode, a lažno pozitivan ishod ovog ispitivanja bioekvivalencije smatra se malo vjerojatnim. CHMP je zaključio da je nedostatak podataka ISR-a dovoljno opravdan u skladu s točkom 1.3. pitanja i odgovora EMA-e o kliničkoj farmakologiji i farmakokinetici.

Osim toga, točnost unutar ciklusa i između ciklusa te preciznost ispitane su na uzorcima torasemida za kontrolu kvalitete (QC) pri koncentracijama od 25, 250, 2500 i 6000 ng/ml tijekom validacije. U načelu je stabilnost trebala biti dokazana za novododanu visoku koncentraciju uzorka za kontrolu kvalitete (tj. 6000 ng/ml). Međutim, podatci dobiveni pri vrijednostima od 25, 250 i 2500 ng/ml smatraju se dovoljnim za donošenje zaključka o stabilnosti.

Učinak matrice procijenjen je s pomoću matrica iz četiri različite serije/donora. Iako nije primijenjen interni standard – normalizirani faktor matrice, nova smjernica ICH M10 za validaciju bioanalitičkih metoda (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) ne uključuje taj zahtjev. Stoga se CHMP složio da je učinak matrice dovoljno procijenjen.

Zaključeno je da je selektivnost dokazana u obrađenim slijepim uzorcima plazme iz šest različitih izvora u skladu sa zahtjevima iz Smjernica EMA-e za validaciju bioanalitičkih metoda. Hemolizirani uzorci i/ili lipemični uzorci nisu procijenjeni. Međutim, to u ovom slučaju nije potrebno.

Predmetni uzorci prikupljeni su u epruvetama s EDTA-om kao antikoagulansom. Ista humana plazma s EDTA-om upotrijebljena je i za analizu uzoraka iz ispitivanja i za validaciju metode. Stoga, iako je primijećeno da protuion nije spomenut (npr. K2 ili K3), CHMP je smatrao da je iz analitičke perspektive vrlo mala vjerojatnost da bi primjena K2 umjesto K3-EDTA (ili obrnuto) utjecala na točnost i preciznost ili stabilnost torasemida te stoga nije smatrao da je potrebno dodatno ispitivanje matrice s antikoagulansom.

CHMP je napomenuo da su provedeni sljedeći pokusi u pogledu stabilnosti: stabilnost pri sobnoj temperaturi, stabilnost tijekom postupka i stabilnost pohrane ekstrahiranih uzoraka u hladnjaku. Rezultati su pokazali da je torasemid bio stabilan tijekom najmanje četrdeset osam (48) sati tijekom obrade uzoraka na sobnoj temperaturi te se stoga može ekstrapolirati da se stabilnost zadržava na hladnijim temperaturama. Rezultati su također pokazali da je torasemid bio stabilan najmanje četrdeset osam (48) sati tijekom skladištenja u hladnjaku. Na temelju tog pokusa smatra se da je dokazana stabilnost u slučaju automatskog dodavača uzoraka (ista temperatura kao u hladnjaku). Pokus stabilnosti radne otopine nije proveden, međutim, pripremljena radna otopina upotrijebljena je za dodavanje u uzorke za kalibraciju i kontrolu kvalitete.

Ukupno gledajući, CHMP je zaključio da je analitička metoda ispitivanja B034601 dovoljno osjetljiva, točna i precizna za analizu torasemida u plazmi.

CHMP je naveo da su nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova Torasemid AL i Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH odnosno Stadapharm GmbH) uputili i na ispitivanje B034601 kao alternativni dokaz bioekvivalencije. Uzimajući to u obzir, prethodno navedena razmatranja za ispitivanje B034601 primjenjuju se i na ta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CHMP je nadalje napomenuo da je u vrijeme početnog odobrenja tih lijekova odustao od provedbe dodatnog ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 5 mg na temelju serije od 10 mg koja je korištena u ispitivanju Synchron. Ista serija od 10 mg upotrijebljena je u ispitivanju Synchron i u ispitivanju B034601, stoga se rezultati potpunijeg ispitivanja mogu ekstrapolirati na jačinu od 5 mg.

Zaključno, nakon procjene alternativnog ispitivanja B034601, CHMP je smatrao da ono podržava bioekvivalenciju lijekova koji sadrže torasemid, tj. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemid Teva Italia, Torasemid AL i Torasemid STADA, s referentnim lijekom odobrenim u EU-u ili, u slučaju lijekova koji imaju provjerenu medicinsku uporabu, s lijekom navedenim u znanstvenoj literaturi.

CHMP se također osvrnuo i na dodatne razloge za preispitivanje koje su podnijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i koji su sažeti u točkama 1. i 3. u prethodnom odjeljku. Međutim, s obzirom na njihovu neznanstvenu prirodu i gore navedeni zaključak, oni više nisu relevantni i stoga se o njima ovdje ne raspravlja.

Na temelju svih dostupnih podataka, uključujući informacije dostavljene tijekom postupka početne ocjene i detaljne razloge za preispitivanje koje su iznijeli nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CHMP preporučuje zadržavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemid Teva Italia, Torasemid AL i Torasemid STADA.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak proveden u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove čiji su klinički i/ili bioanalitički dijelovi ispitivanja bioekvivalencije provedeni u tvrtki Synchron Research Services, ugovornoj istraživačkoj organizaciji (CRO) sa sjedištem u Ahmedabadu, u saveznoj državi Gudžarat u Indiji, od uspostavljanja lokacije pod nazivom Synchron Research Services.
- CHMP je pregledao dostupne podatke i informacije koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podnositelji zahtjeva u pisanom i usmenom obliku, kao i informacije koje je dostavila tvrtka Synchron Research Services. CHMP je smatrao da tvrtka Synchron Research Services nije dostavila nikakve nove informacije koje bi promijenile zaključke utvrđene u obavijestima o ovom postupku.
- CHMP je također razmotrio razloge za preispitivanje koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet podnijeli u pisanom obliku.
- CHMP je zaključio da za odobrenja za stavljanje lijeka u promet i zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet iz Priloga I.A postoje alternativni podatci kojima se utvrđuje bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u ili kojima se dokazuje da djelatna tvar lijeka ima provjerenu medicinsku uporabu.
- Odbor je zaključio da su određeni podatci kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje lijeka u promet / zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet netočni i da se omjer koristi i rizika ne smatra povoljnim za:
 - odobrene lijekove za koje su dostavljeni alternativni podatci o bioekvivalenciji ili obrazloženje, ali ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u ili, za lijekove s provjerenom uporabom, u odnosu na lijek koji se navodi u znanstvenoj literaturi, ili za lijekove za koje nisu dostavljeni alternativni podatci o bioekvivalenciji ili obrazloženje (Prilog I.B);
 - zahtjeve za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni alternativni podatci o bioekvivalenciji ili obrazloženje (Prilog I.B).

Stoga je CHMP u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ zaključio sljedeće:

- a. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove za koje je utvrđena bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u ili za koje je dokazano da je djelatna tvar lijeka u provjerenoj medicinskoj uporabi (Prilog I.A) trebaju se zadržati jer se omjer koristi i rizika tih odobrenja za stavljanje lijeka u promet smatra povoljnim.
- b. Bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u utvrđena je za Tiancesan, a relevantna nacionalna nadležna tijela mogu je nastaviti ocjenjivati za lijekove Arroxx plus i rosuvastatin/ezetimib Alter navedene u Prilogu I.A.
- c. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet za koja podatci ili obrazloženje o bioekvivalenciji nisu podneseni ili ih CHMP smatra nedostatnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u / lijek koji se navodi u znanstvenoj literaturi (Prilog I.B) treba privremeno ukinuti jer su podatci na kojima se temelji odluka o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet netočni, a omjer koristi i rizika tih odobrenja smatra se nepovoljnim u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.

Kako bi se obustavilo privremeno ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti dokaze o tome da je bioekvivalencija u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u dokazana na temelju relevantnih podataka, u skladu sa zahtjevima iz članka 10. Direktive 2001/83/EZ (npr. provedeno je ispitivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u) ili da je, za lijekove koji imaju provjerenu medicinsku uporabu, bioekvivalencija dokazana u odnosu na lijek naveden u znanstvenoj literaturi.

Pojedine države članice mogu neke od navedenih lijekova smatrati izrazito važnima na temelju ocjene potencijalno nezadovoljene medicinske potrebe, uzimajući u obzir dostupnost primjerenih alternativnih lijekova u dotičnoj državi članici (ili više njih) i, prema potrebi, prirodu bolesti koja će se liječiti. Ako na temelju tih kriterija relevantna nacionalna nadležna tijela država članica smatraju da je lijek izrazito važan, privremeno ukidanje dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet može se odgoditi za razdoblje tijekom kojeg se lijek smatra izrazito važnim. To razdoblje odgode ne smije biti dulje od 24 mjeseca nakon donošenja odluke Komisije. Ako tijekom tog razdoblja država članica EU-a (ili više njih) ocijeni da lijek više nije izrazito važan, dolazi do privremenog ukidanja dotičnog/dotičnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za lijekove koje države članice EU-a smatraju izrazito važnima nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet moraju dostaviti ispitivanje bioekvivalencije provedeno u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u / lijek naveden u referentnoj literaturi unutar 12 mjeseci od donošenja odluke Komisije.

- d. Zahtjevi za odobrenje za stavljanje lijeka u promet za koje nisu dostavljeni podatci o bioekvivalenciji ili obrazloženje ili ih je CHMP smatrao nedovoljnima za utvrđivanje bioekvivalencije u odnosu na referentni lijek odobren u EU-u (Prilog I.B) ne zadovoljavaju kriterije za odobrenje jer su podatci na kojima se temelji odluka o odobrenjima za stavljanje lijeka u promet netočni i smatra se da omjer koristi i rizika tih odobrenja nije povoljan u skladu s člankom 26. Direktive 2001/83/EZ.