

**II. melléklet**  
**Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatósága (Food and Drug Administration, FDA) nemrégiben arra a következtetésre jutott, hogy a Synchron Research Services, egy, az indiai Gudzsarát államban lévő Ahmedabádban található szerződéses kutatási szervezet (CRO) által végzett valamennyi klinikai és bioanalitikai vizsgálat „az adatok integritásával kapcsolatos aggályok miatt nem elfogadható”, és hogy „a vizsgálatokat meg kell ismételni” azon az alapon, hogy a vizsgálati adatok ellenőrzése és elemzése alapján a vállalat „felelős a hamis adatok létrehozásáért”, és ezért az adott CRO által elvégzett egyik vizsgálat „sem elfogadható”<sup>1</sup>. Az amerikai FDA ajánlása konkrétan az alábbiak összességén alapul:

- Az amerikai FDA által lefolytatott helyes klinikai gyakorlati (GCP-)ellenőrzés eredménye (2019. november 18–22.):
  - A vizsgálóhely nem tudta igazolni, hogy az in vivo biohasznosulási vagy biológiai egyenértékűségi vizsgálatban alkalmazott analitikai módszer pontos és kellően érzékeny ahhoz, hogy meghatározza az aktív készítmény tényleges koncentrációját a szervezetben.
  - A telephelyen végzett több vizsgálatban a farmakokinetikai (PK) adatok tekintetében jelentős anomáliákat figyeltek meg.
- A Synchron vállalat által generált vizsgálati adatok elemzése (a helyes klinikai gyakorlat ellenőrzése előtt és után):
  - több vizsgálati alanypár is átfedő idő-koncentráció profillal rendelkezik;
  - a vizsgálati alanyoknak vannak olyan elkülönülő csoportjai, ahol – egyéb paraméterek mellett – a C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> vagy AUC<sub>0-∞</sub>-értékek T/R aránya az alcsoportokba tartozó legtöbb vizsgálati alany esetében 1 feletti vagy alatti; vagy
  - bizonyos vizsgálati adatok esetén a fenti aggályok mindegyike fennáll.
- A CRO nem adott megfelelő válaszokat a vizsgálati adatok és megfigyelések magyarázata érdekében.

Korábban észleltek már hasonló aggályokat két, 2005-ben és 2009-ben lefolytatott EU-s ellenőrzés eredményeképp, amelyeket akkor a meg nem felelés elszigetelt eseteiként kezeltek, és az érintett vizsgálatokból származó adatokat elutasították.

A rendelkezésre álló információk és adatok súlyos aggályokat vetnek fel a minőségirányítási rendszer alkalmasságát és a Synchron vállalatnál generált, az uniós tagállamokban a forgalombahozatali engedélyek (és engedély iránti kérelmek) alátámasztása céljából benyújtott adatok általános megbízhatóságát illetően.

Ezért 2022. január 11. és 14. között Belgium, Dánia, Finnország, Hollandia és Svédország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását azon gyógyszerek előny-kockázat profiljára, melyeket az Európai Unió tagállamai a Synchron Research Services telephelyein végzett releváns vizsgálatok alapján engedélyeztek, valamint a folyamatban lévő eljárásokra, és fogalmazzon meg ajánlást arra vonatkozóan, hogy az érintett forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

## A tudományos értékelés átfogó összegzése

---

<sup>1</sup> Az FDA intézkedésével kapcsolatos további információk, beleértve a Synchron számára küldött leveleket, az [FDA weboldalán](#) található.

A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerint generikus gyógyszerek iránti kérelem esetén a biológiai egyenértékűség alapvető. A biológiai egyenértékűség megállapításának célja a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti biológiai gyógyszer-minőség egyenértékűségének igazolása, mely lehetővé teszi a referencia-gyógyszerrel kapcsolatos preklinikai és klinikai vizsgálatok áthidalását.

Amennyiben a biológiai egyenértékűség nincs megállapítva, a biztonságosságot és a hatásosságot nem lehet az uniós referencia-gyógyszer alapján extrapolálni a generikus gyógyszerre, mivel a hatóanyag biológiai hasznosíthatósága a két gyógyszer között nem feltétlenül esik az előre meghatározott, elfogadható határokra belül. Ezeket a határértékeket úgy határozták meg, hogy biztosítsák az összevethető *in vivo* teljesítményt, vagyis a hasonlóságot a biztonságosság és hatásosság tekintetében. Ha a generikus gyógyszer biológiai hasznosíthatósága meghaladja az előre meghatározott felső határértéket, azaz a referencia-gyógyszer biológiai hasznosíthatóságát, az a betegek szándékoltnál nagyobb expozícióját eredményezheti a hatóanyaggal szemben, ami potenciálisan növelheti a nemkívánatos hatások előfordulási gyakoriságát vagy súlyosságát. Ha a generikus gyógyszer biológiai hasznosíthatósága alacsonyabb, mint az előre meghatározott alsó határérték, azaz a referencia-gyógyszer biológiai hasznosíthatósága, az a tervezettnél alacsonyabb expozíciót eredményezhet a hatóanyaggal szemben, ami potenciálisan a hatékonyság csökkenéséhez, a terápiás hatás késedelméhez vagy akár hiányához vezethet.

A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (3) bekezdése szerint a hibrid gyógyszerek, illetve a 2001/83/EK irányelv 10a. cikke szerint a jól megalapozott alkalmazású gyógyszerek iránti kérelmekben a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok szükségességét eseti alapon határozzák meg. Azonban amennyiben alapvető fontosságú a referencia-gyógyszerrel vagy a referencia-gyógyszerrel kapcsolatos preklinikai vizsgálatok és klinikai vizsgálatok vagy a benyújtott tudományos szakirodalmi adatok áthidalása érdekében benyújtott tudományos szakirodalomban említett gyógyszerrel való egyenértékűség bizonyítása, ugyanezek az elvek alkalmazandók.

A Synchron által generált adatokkal kapcsolatos megállapítások súlyossága és mértéke komoly aggályokat vetett fel a minőségirányítási rendszer alkalmasságát, valamint a Synchron által előállított és az EU-tagállamokban a forgalombahozatali engedélyek (illetve engedélyek iránti kérelmek) alátámasztása céljából benyújtott adatok általános megbízhatóságát illetően.

Az uniós referencia-gyógyszerrel, illetve adott esetben a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget igazoló megbízható adatok hiányában, amelyek igazolják, hogy az érintett gyógyszer hatóanyaga jól megalapozott gyógyászati alkalmazású hatóanyag, azon gyógyszerek előny-kockázat profilja, melyeket kizárólag a Synchron Research Services által generált, biológiai egyenértékűséget igazoló adatok alapján engedélyeztek vagy adták be az engedély iránti kérelmet, nem tekinthető pozitívnak, mivel a biztonságossági/tolerálhatósági, illetve hatékonysági problémák lehetősége nem zárható ki.

Bár elismerik, hogy a múltban a Synchron Research Services-nél (India) elvégzett auditok vagy ellenőrzések ugyan pozitív eredménnyel zárulhattak, a Synchron által generált adatokkal kapcsolatban azonosított eredményeket úgy tekintik, hogy azok szélesebb körű problémákat tükröznek a minőségirányítási rendszer alkalmasságát és a Synchron által generált adatok összességének általános megbízhatóságát illetően, és az aggályok nem kezelhetők a megbízhatatlan adatok bármilyen felülvizsgálatával vagy ellenőrzésével. Valójában, bár a megállapítások a vizsgálatok bioanalitikai részével kapcsolatosak, mivel a minőségirányítási rendszer nem volt képes megelőzni és észlelni ezen problémák előfordulását, nem zárható ki a hibák megléte a vizsgálatok más területein (beleértve a klinikai részeket). Szintén megjegyzendő, hogy a klinikai és bioanalitikai tevékenységekért felelős felső vezetőség azonos. Jellemből adódóan ezeket a problémákat vagy nehéz azonosítani, vagy kimutatásuk nem lehetséges az ellenőrzés során. Úgy vélik, hogy a telephelyen végzett egyéb

ellenőrzések nem kellően megnyugtatóak, mivel előfordulhat, hogy nem észlelték a GCP súlyos megsértéseit, még azok megtörténte esetén sem. Figyelembe véve, hogy az FDA által felvetett aggályok a telephely korábbi uniós ellenőrzései (a 2005-ös és 2009-es ellenőrzések, amelyek az érintett vizsgálatok elutasításához vezettek) során tett észrevételekkel együttesen a CRO-nál fennálló rendszerszintű problémára mutatnak, nem pedig elszigetelt problémákra/esetekre, nem lehetett kockázati időszakot meghatározni. Ezért megállapították, hogy ezen érvek nem igazolják, hogy támaszkodhatunk az említett vizsgálatokra. Emellett a CHMP azon a véleményen van, hogy az a tény, hogy nem azonosítottak farmakovigilanciái jelet, nem kellően megnyugtató, mert nem állapították meg, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek alkalmasak lehetnek az ilyen jelek észlelésére. A CHMP kétséget kizáróan nem vetheti el, hogy az említett vizsgálatokat érintő kritikus GCP szabálysértések történtek a vizsgálóhelyen és véleménye szerint a vizsgálatokra nem támaszkodhatunk az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapítása során.

Alternatív adatokat nyújtottak be az Almiden, az Amlodipine Accord, a Rexazon, a Varcodes, a Tianeptine Mylan, a Tiansan, a Neluptin, a Nobixal, a Tramadol / Paracetamol Mylan, a Tramadol/Paracetamol EG, a Tramadol/Paracetamol Stada, a Tramylpa, a Xymel és a Tramadol/Paracetamol Alter egy uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűségének igazolására. Az alternatív vizsgálat értékelését követően a CHMP az Almiden, az Amlodipine Accord, a Rexazon, a Varcodes, a Tianeptine Mylan, a Neluptin, a Nobixal, a Tramadol/Paracetamol Mylan, a Tramadol/Paracetamol EG, a Tramadol/Paracetamol Stada, a Tramylpa, a Xymel és a Tramadol/Paracetamol Alter forgalombahozatali engedélyeinek fenntartását javasolja, és arra a következtetésre jutott, hogy a Tiansan forgalombahozatali engedélyezése iránti kérelmet illetően alternatív adatok felhasználásával igazolták az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget.

Az Amlodipin Jubilant, az Azithromycin Heumann, a Dorzolamid Heumann, a Zornid, a Rozemib, az Aurozeb és a Torasemida Stada esetén, valamint az Arrox Plus és a rosuvastatina/ezetimiba Alter készítmények folyamatban lévő forgalombahozatali engedély iránti kérelmei során az EU-s referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség kulcsfontosságú bizonyítékként alternatív biológiai egyenértékűségi vizsgálatokra hivatkoztak, nem pedig a Synchron által elvégzett vizsgálatokra. A benyújtott információk értékelését követően a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Synchron által végzett vizsgálatokkal kapcsolatos aggályok nem befolyásolták az Amlodipin Jubilant, az Azithromycin Heumann, a Dorzolamid Heumann, a Zornid, a Rosemib, az Aurozeb és a Torasemida Stada előny-kockázat profilját, és javasolta a forgalombahozatali engedélyek fenntartását. Ehhez hasonlóan a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Synchron által végzett vizsgálatokkal kapcsolatos aggályok nem befolyásolták a Hidrokortison Orimfarm előny-kockázat profilját, és a forgalombahozatali engedély fenntartását javasolta. A benyújtott információk értékelését követően a CHMP továbbá arra a következtetésre jutott, hogy az Arrox plus és a rosuvastatina/ezetimiba Alter előny-kockázat profilját nem befolyásolták a Synchron által végzett vizsgálatokkal kapcsolatos aggályok, és javasolta, hogy a kérelem nemzeti szintű értékelését folytassák.

Az EU-n kívül, nem uniós referencia-gyógyszerekkel végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok eredményeit nyújtották be. A 2001/83/EK irányelv 10. cikke szerint a biológiai egyenértékűséget uniós referencia-gyógyszerrel szemben kell igazolni. A nem uniós referencia-gyógyszerrel végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok eredményei ezért nem fogadhatóak el a biológiai egyenértékűség igazolására.

Az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában, vagy annak bizonyításának hiányában, hogy a gyógyszer hatóanyaga jól megalapozott alkalmazású, a 2001/83/EK irányelv 10. vagy 10a. cikkének előírásai nem tekinthetők teljesítettnek, az érintett gyógyszerek hatásosságát és biztonságosságát nem lehet meghatározni, és ezért az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak. A CHMP ezért úgy ítéli meg, hogy az e pont fenti bekezdésében fel nem sorolt

valamennyi érintett forgalombahozatali engedély iránti kérelem jelenleg nem felel meg az engedélyezés feltételeinek, és a forgalombahozatali engedélyek felfüggesztését javasolja az e pont fenti bekezdésében fel nem sorolt valamennyi érintett gyógyszer esetében (az érintett forgalombahozatali engedély iránti kérelmeket és forgalombahozatali engedélyeket az I.B. melléklet sorolja fel).

A bizottság azt javasolja, hogy ezeket a forgalombahozatali engedélyeket (I.B. melléklet) függeszék fel, kivéve, ha a gyógyszert a releváns nemzeti illetékes hatóságok kritikus fontosságúnak tartják.

Kritikus fontosságúnak tekintett gyógyszer forgalombahozatali engedélyét (engedélyeit) illetően a felfüggesztés a releváns tagállam(ok)ban a bizottság döntésétől számított 24 hónapot meg nem haladó ideig halasztható. Amennyiben ezen időszak alatt az uniós tagállam(ok) már nem tartja (tartják) az adott gyógyszert kritikus fontosságúnak, az érintett forgalombahozatali engedélyt fel kell függeszteni. Ezeket az uniós tagállamok által kritikus fontosságúnak tekintett gyógyszereket illetően a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak be kell nyújtaniuk egy, az uniós referencia-gyógyszerhez képest végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatot a bizottság döntésétől számított 12 hónapon belül. Az I.B mellékletben felsorolt valamely engedélyezett gyógyszert az uniós tagállam(ok) a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthet(nek), figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott uniós tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét.

### **Felülvizsgálati eljárás**

A CHMP véleményének 2022. májusi elfogadását követően az AbZ Pharma GmbH, a Pliva, a Teva és a Ratiopharm forgalombahozatali engedélyeinek jogosultjai a 2001/83/EK irányelv 32. cikkének (4) bekezdése szerint kérelmezték a Synchron Research Services-re vonatkozó, 31. cikk szerinti beterjesztésre adott CHMP-vélemény felülvizsgálatát az érintett toraszemidtartalmú termékek (azaz a Diuver, a Torasemide Teva, a Torasemid-ratiopharm, a Torasemide, a Torasemid AbZ és a Torasemide Teva Italia) tekintetében. A CHMP ajánlás felülvizsgálatára vonatkozó részletes indoklást a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai 2022. július 18-án nyújtották be.

### **A felülvizsgálat indoklásával kapcsolatos CHMP-n belüli megbeszélés**

A CHMP értékelte a jelen felülvizsgálati eljárás során a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, részletes indokokat, valamint az ezen indokok mögött húzódó tudományos adatokat.

A CHMP megismételte, hogy a Synchron által generált adatokkal kapcsolatban feltárt megállapítások széles körű problémákat tükröznek a minőségirányítási rendszer alkalmasságát és a Synchron által generált összes adat általános megbízhatóságát illetően. A CHMP fenntartotta, hogy nem vethető el kétséget kizáróan, hogy az említett vizsgálatokat érintő kritikus GCP szabálysértések történtek a vizsgálóhelyen és véleménye szerint a vizsgálatokra nem lehet támaszkodni az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapítása során. Ezenfelül a CHMP megismételte álláspontját, miszerint a farmakovigilanciái jelek azonosításának hiánya nem kellően megnyugtató ahhoz, hogy pozitív előny-kockázati profilt állapítsanak meg az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában, mivel nem állapították meg, hogy a farmakovigilanciái tevékenységek alkalmasak lehetnek az ilyen jelek észlelésére.

A CHMP úgy vélte, hogy a felmerült minta-újraelemzés (ISR) hiányára vonatkozó tudományos indoklás az alábbiakat támasztja alá:

- A metabolikus visszaalakítás nem jelent problémát a toraszemid esetén, mivel a toraszemid metabolitjai stabilnak tűnnek, és nem valószínű a tárolás során a anyavegyületté való

visszaalakulás. Továbbá az eltérő molekulásúly miatt nem befolyásolná a toraszemid kimutatását a tandem tömegspektrometria (MS/MS) detektor által, ha a metabolitok az eredeti gyógyszerrel egy időben eluálódnak. Ugyanebből az okból az ibuprofénnel történő együttes kezelés nem befolyásolta volna az eredményeket, mivel annak molekulásúlya eltérő. Ezenfelül a hosszú távú stabilitási adatok nem jeleztek lehetséges visszaalakítási problémát. A CHMP úgy vélte, hogy a bioanalitikai módszer kellően érzékeny ahhoz, hogy alkalmas legyen az analit és annak belső standardjának mindenféle zavaró hatás nélküli kimutatására.

- Elfogadható adatok állnak rendelkezésre az ismételt analízisre vonatkozóan (a minőségellenőrzési minta elemzése alapján).
- A B034601. számú vizsgálatban kapott farmakokinetikai adatok szakirodalmi adatokkal való összehasonlítása azt mutatta, hogy az adatok hasonlóak voltak.
- A B034601. számú vizsgálatban megfigyelt 90%-os konfidencia-intervallum jócskán a 80–125%-os határértékeken belül van, és ezért az felmerült minta-újraelemzési problémák miatti hamis pozitív eredmény valószínűsége alacsony.

Ezért, bár nem állnak rendelkezésre ugyanazon bioanalitikai módszert alkalmazó, ugyanazon laboratóriumban elérhető, felmerült minta-újraelemzésre vonatkozó adatok, a benyújtott adatok alátámasztják az analitikai módszer validitását, és a jelen biológiai egyenértékűségi vizsgálat hamis pozitív eredménye nem tekinthető valószínűnek. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a felmerült minta-újraelemzésre vonatkozó adatok hiánya kellően indokolt, összhangban az EMA klinikai farmakológiával és farmakokinetikával kapcsolatos kérdéseket és válaszokat tartalmazó dokumentumának 1.3. pontjával.

Ezenfelül megvizsgálták a validálás során 25, 250, 2500 és 6000 ng/ml-es toraszemid minőségellenőrzési mintákban a sorozaton belüli, illetve a sorozatok közötti pontosságot és precizitást. Elvileg az újonnan hozzáadott magas minőségellenőrzési koncentráció (azaz 6000 ng/ml) esetében a stabilitást igazolni kellett volna, azonban a 25, 250 és 2500 ng/ml koncentrációjú adatokat elégségesnek tartották a stabilitásra vonatkozó következtetés alátámasztásához.

A mátrixhatást 4 különböző gyártási tételből/donorból származó mátrixok segítségével értékelték. Bár a belső standarddal normalizált mátrixfaktort nem alkalmazták, a bioanalitikai módszerek validálásáról szóló, új, M10-es számú ICH-iránymutatás (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) nem tartalmazza ezt a követelményt. Ezért a CHMP egyetértett azzal, hogy a mátrixhatást megfelelően értékelték.

A szelektivitást az EMA bioanalitikai módszerek validálásáról szóló iránymutatásában szereplő követelményekkel összhangban 6 különböző forrásból származó, feldolgozott vak plazmamintákban igazoltnak tekintették. A hemolizált mintákat és/vagy lipémiás mintákat nem értékelték, azonban ez ebben az esetben nem követelmény.

A vizsgálati alanyokból vett mintákat antikoagulánsként EDTA-t tartalmazó csövekbe vették le. Ugyanazt az EDTA humán plazmát használták mind a vizsgálati minta elemzéséhez, mind a módszer validálásához. Ezért, bár megjegyezték, hogy az ellenion (pl. K2 vagy K3) nem került említésre, a CHMP úgy vélte, hogy elemzési szempontból nagyon valószínűtlen, hogy a K3-EDTA helyett a K2 használata (vagy fordítva) befolyásolná a pontosságot és a precizitást, illetve a toraszemid stabilitását, és ezért további mátrix-antikoaguláns vizsgálatokat nem tartottak szükségesnek.

A CHMP megállapította, hogy a következő stabilitási kísérleteket végezték el: stabilitás szobahőmérsékleten, folyamat közbeni stabilitás és a kivett minták tárolási stabilitása hűtőszekrényben. Az eredmények azt mutatták, hogy a toraszemid legalább negyvennyolc (48) órán keresztül stabil volt a minta szobahőmérsékleten történő feldolgozása során, ez alapján extrapolálható, hogy a stabilitás hidegebb hőmérsékleten megmarad. Az eredmények azt is mutatták, hogy a

toraszemid legalább negyvennyolc (48) órán keresztül stabil volt a hűtőszekrényben történő tárolás során. E kísérlet alapján az automatikus mintavevőben tapasztalt stabilitást igazoltnak tekintik (a hőmérséklet megegyezik a hűtőben mért hőmérséklettel). A munkaoldat stabilitásával kapcsolatos kísérletet nem végeztek, azonban elkészített munkaoldatot használták fel a kalibrációs és minőségellenőrzési mintákhoz hozzáadva.

Összességében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a B034601. számú vizsgálatban alkalmazott analitikai módszer érzékenysége, pontossága és precizitása elegendő a plazma toraszemidtartalmának elemzéséhez.

A CHMP megállapította, hogy a Torasemid AL és a Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH, illetve Staadapharm GmbH) forgalombahozatali engedélyének jogosultjai a biológiai egyenértékűség alternatív bizonyítékként szintén a B034601. számú vizsgálatra hivatkoztak. Ezt figyelembe véve a B034601. számú vizsgálattal kapcsolatos fenti megfontolások ezekre a forgalombahozatali engedélyekre is vonatkoznak.

A CHMP továbbá megállapította, hogy a készítmények kezdeti engedélyezésekor eltekintettek egy további, az 5 mg-os hatáserősségre vonatkozó biológiai egyenértékűségi vizsgálat elvégzésétől a Synchron által lefolytatott vizsgálatban alkalmazott 10 mg-os tétel alapján. Ugyanazt a 10 mg-os adagot használták a Synchron által lefolytatott vizsgálatban és a B034601. számú vizsgálatban, ezért az utóbbi vizsgálat eredményei extrapolálhatók az 5 mg-os hatáserősségre.

Összefoglalva, a B034601. számú alternatív vizsgálat értékelését követően a CHMP úgy ítélte meg, hogy az alátámasztja a toraszemidtartalmú készítmények, vagyis a Diuver, a Torasemide Teva, a Torasemid-ratiopharm, a Torasemide, a Torasemid AbZ, a Torasemide Teva Italia, a Torasemid AL és a Torasemid STADA uniós referencia-gyógyszerrel szembeni, illetve jól megalapozott alkalmazás esetén a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel való biológiai egyenértékűségét.

A CHMP szintén figyelembe vette a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott, a fenti rész 1. és 3. pontjában összefoglalt, felülvizsgálatra vonatkozó további indokokat is, azonban azok nem tudományos jellegűek és a fenti következtetésre tekintettel már nem relevánsak, és ezért itt nem kerülnek megvitatásra.

A rendelkezésre álló adatok összessége alapján, beleértve a kezdeti értékelési eljárás során benyújtott információkat és a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által a felülvizsgálattal kapcsolatosan előterjesztett részletes indoklást, a CHMP a Diuver, a Torasemide Teva, a Torasemid-ratiopharm, a Torasemide, a Torasemid AbZ, a Torasemide Teva Italia, a Torasemid AL és a Torasemid STADA készítmények forgalombahozatali engedélyeinek fenntartását javasolja.

### **A CHMP véleményének indoklása**

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást azon gyógyszerek forgalombahozatali engedélyei és forgalombahozatali engedély iránti kérelmei vonatkozásában, amelyek esetében a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok klinikai és/vagy bioanalitikai részeit a Synchron Research Services-nél, egy Ahmedabádban (Gudzsarat, India) található szerződéses kutatási szervezetnél (CRO) végezték a Synchron Research Services vizsgálóhelyének létrehozása óta.
- A CHMP áttekintette a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai és a kérelmezők által írásban és szóban benyújtott, rendelkezésre álló adatokat és információkat, valamint a Synchron Research Services által biztosított információkat. A CHMP úgy vélte, hogy a Synchron Research Services nem nyújtott be olyan új információt, amely módosította volna az ezen eljárásra vonatkozó bejelentésekben megállapított következtetéseket.

- A CHMP figyelembe vette a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott, a felülvizsgálatra vonatkozó indokokat is.
- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az I.A. mellékletben felsorolt forgalombahozatali engedélyek és forgalombahozatali engedély iránti kérelmek vonatkozásában rendelkezésre álltak alternatív adatok az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség igazolásához, illetve annak igazolására, hogy a gyógyszer hatóanyaga jól megalapozott gyógyászati alkalmazású.
- A bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a forgalombahozatali engedélyeket/forgalombahozatali engedély iránti kérelmeket alátámasztó jellemzők hibásak, és hogy az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnek az alábbiak esetében:
  - engedélyezett gyógyszerek, amelyek vonatkozásában alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nyújtottak be, de azokat a CHMP elégtelennek ítélte meg ahhoz, hogy igazolják az uniós referencia-gyógyszerrel, illetve jól megalapozott alkalmazás esetén a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget, vagy amelyekre vonatkozóan alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be (I.B melléklet);
  - forgalombahozatali engedély iránti kérelmek, amelyek vonatkozásában nem nyújtottak be alternatív biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást (I.B melléklet).

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a CHMP az alábbi következtetésekre jutott:

- a. Fenntarthatók azon gyógyszereknek a forgalombahozatali engedélyei, amelyekre vonatkozóan megállapították az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget, vagy amelyekre vonatkozóan igazolták, hogy a gyógyszer hatóanyaga jól megalapozott gyógyászati alkalmazású (I.A. melléklet), mivel ezeknek a forgalombahozatali engedélyeknek az előny-kockázat profilja kedvezőnek tekinthető.
- b. Az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget a Tiansan esetében megállapították, és az I.A. mellékletben felsorolt ArroX plus és rozuvastatina/ezetimiba Alter vonatkozásában a releváns nemzeti illetékes hatóságok folytathatják annak értékelését.
- c. Fel kell függeszteni a forgalombahozatali engedélyeket azokra a gyógyszerekre vonatkozóan, amelyek esetén nem nyújtottak be biológiai egyenértékűségi adatokat, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek a biológiai egyenértékűség megállapításához az uniós referencia-gyógyszerrel/tudományos szakirodalomban említett gyógyszerrel szemben (I.B. melléklet), mivel a forgalombahozatali engedélyeket alátámasztó részletes adatok hibásak, és ezen forgalombahozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem tekinthető kedvezőnek.

A forgalombahozatali engedélyek felfüggesztésének megszüntetése érdekében a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak bizonyítékot kell benyújtaniuk arra vonatkozóan, hogy igazolták az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget, releváns adatok alapján, a 2001/83/EK irányelv 10. cikke követelményeinek megfelelően (pl. az uniós referencia-gyógyszerre vonatkozóan elvégzett biológiai egyenértékűségi vizsgálattal), illetve jól megalapozott alkalmazás esetén a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget.

Ezen engedélyezett gyógyszerek közül néhányat egyes tagállamok a potenciálisan kielégítetlen gyógyszerigény értékelése alapján kritikus fontosságúnak tekinthetnek,



figyelembe véve a megfelelő alternatív készítmények rendelkezésre állását az adott tagállam(ok)ban és, adott esetben, a kezelendő betegség természetét. Amikor ezen kritériumok alapján a tagállamok releváns nemzeti illetékes hatóságai arra a véleményre jutnak, hogy egy gyógyszer kritikus fontosságú, az érintett forgalombahozatali engedély(ek) felfüggesztése elhalasztható arra az időszakra, amelyre vonatkozóan a készítményt kritikus fontosságúnak tartják. A halasztás időtartama nem haladhatja meg a bizottság határozatától számított 24 hónapot. Amennyiben ezen időszak alatt az uniós tagállam(ok) már nem tartja (tartják) az adott gyógyszert kritikus fontosságúnak, az érintett forgalombahozatali engedély(eke)t fel kell függeszteni. Ezen, uniós tagállam(ok) által kritikus fontosságúnak tekintett gyógyszerek vonatkozásában a forgalombahozatali engedélyek jogosultjainak a bizottság határozatától számított 12 hónapon belül be kell nyújtaniuk egy, az uniós referencia-gyógyszerrel/a tudományos szakirodalomban hivatkozott gyógyszerrel szemben végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatot.

- d. Azok a forgalombahozatali engedély iránti kérelmek, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapításához (I.B.melléklet), nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek, mivel a forgalombahozatali engedélyeket alátámasztó adatok hibásak, és ezen forgalombahozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 26. cikke értelmében nem kedvező.