

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (FDA) stwierdził niedawno, że wszystkie badania kliniczne i bioanalityczne przeprowadzone przez Synchron Research Services, organizację prowadzącą badania na zlecenie (CRO) z siedzibą w Ahmadabadzie w stanie Gudźarat w Indiach, były „niedopuszczalne ze względu na wątpliwości dotyczące integralności danych” oraz że „badania muszą zostać powtórzone”, ponieważ kontrole i analizy danych badawczych wykazały, że firma „odpowiada za tworzenie fałszywych danych”, a zatem wszystkie badania przeprowadzone przez CRO są „niedopuszczalne”¹. W bardziej konkretnym ujęciu zalecenie amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków opiera się na połączeniu następujących faktów:

- Wyniki inspekcji dotyczącej zgodności z zasadami dobrej praktyki klinicznej (DPK) przeprowadzonej przez amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (w dniach 18–22 listopada 2019 r.):
 - placówka nie wykazała, że metoda analityczna zastosowana w badaniu biodostępności lub biorównoważności in vivo jest dokładna i wystarczająco czuła, aby można było zmierzyć rzeczywiste stężenie aktywnego leku w organizmie;
 - w wielu badaniach przeprowadzonych w tej placówce zaobserwowano istotne nieprawidłowości danych farmakokinetycznych (FK).
- Analiza danych badawczych wygenerowanych w firmie Synchron (przed i po inspekcji dotyczącej zgodności z zasadami DPK):
 - wiele par osób z częściowo pokrywającymi się profilami zależności stężenia od czasu;
 - odrębne grupy pacjentów, w przypadku których stosunek T/R dla wartości C_{max}, AUC_{0-t} lub AUC_{0-∞} (wśród innych parametrów) u większości osób w danych podgrupach jest większy albo mniejszy niż 1; lub
 - dane badawcze, w przypadku których stwierdzono obydwa powyższe problemy.
- Brak odpowiedzi CRO należycie wyjaśniających te dane z badań i obserwacje.

W wyniku dwóch kontroli przeprowadzonych przez UE w latach 2005 i 2009 zidentyfikowano dodatkowo wcześniej podobne problemy, które w tym czasie potraktowano jako odosobnioną niezgodność, a dane z badań wzbudzających wątpliwości zostały odrzucone.

Dostępne informacje oraz dane budzą poważne obawy dotyczące przydatności systemu zarządzania jakością i ogólnej wiarygodności danych wygenerowanych w Synchron i przedłożonych na poparcie pozwoleń/wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich UE.

W związku z tym, w dniach od 11 do 14 stycznia 2022 r. Belgia, Dania, Finlandia, Holandia i Szwecja wszczęły procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciły się do CHMP o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu przez państwa członkowskie UE na podstawie stosownych badań przeprowadzonych w placówkach Synchron Research Services, a także dla produktów rozpatrywanych w ramach toczących się procedur, oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

W przypadku wniosków dotyczących generycznych produktów leczniczych, składanych na podstawie art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE, kwestia biorównoważności ma znaczenie fundamentalne. Celem ustalenia biorównoważności jest wykazanie równoważnych właściwości biofarmaceutycznych

¹ Dalsze informacje na temat działania FDA, w tym pisma wysłane do Synchron, są dostępne na [stronie internetowej FDA](#).

generycznego produktu leczniczego i referencyjnego produktu leczniczego, aby móc przenieść wyniki prób przedklinicznych i badań klinicznych referencyjnego produktu leczniczego.

Jeżeli nie ustalono biorównoważności, danych o bezpieczeństwie stosowania i skuteczności referencyjnego produktu leczniczego nie można ekstrapolować na generyczny produkt leczniczy, ponieważ różnica biodostępności substancji czynnej w tych dwóch produktach leczniczych może nie mieścić się w dopuszczalnych wstępnie określonych granicach. Granice te wyznacza się w celu zapewnienia porównywalnego działania w warunkach *in vivo*, tj. podobieństwa pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Jeżeli biodostępność produktu generycznego jest wyższa od wstępnie określonej górnej granicy, tj. biodostępności referencyjnego produktu leczniczego, może to spowodować większą niż zamierzona ekspozycję pacjentów na substancję czynną, prowadząc potencjalnie do wzrostu częstości występowania lub nasilenia działań niepożądanych. Jeżeli biodostępność produktu generycznego jest niższa od wstępnie określonej dolnej granicy, tj. biodostępności referencyjnego produktu leczniczego, może to spowodować mniejszą niż zamierzona ekspozycję na substancję czynną, prowadząc potencjalnie do zmniejszenia skuteczności, opóźnienie lub nawet braku działania leczniczego.

W przypadku wniosków dotyczących hybrydowych produktów leczniczych składanych w oparciu o art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE oraz produktów leczniczych o ugruntowanym zastosowaniu medycznym składanych w oparciu o art. 10a dyrektywy 2001/83/WE, konieczność przeprowadzenia badań biorównoważności jest określana indywidualnie. Jednak gdy zasadnicze znaczenie ma wykazanie równoważności z referencyjnym produktem leczniczym lub z produktem leczniczym cytowanym w przedłożonych publikacjach naukowych w celu umożliwienia przeniesienia wyników prób przedklinicznych i badań klinicznych referencyjnego produktu leczniczego lub danych z przedłożonych publikacji naukowych, stosuje się tę samą zasadę.

Powaga i zakres nieprawidłowości stwierdzonych w odniesieniu do danych wygenerowanych w Synchron wzbudziły poważne obawy dotyczące przydatności systemu zarządzania jakością oraz ogólnej wiarygodności danych wygenerowanych w Synchron i przedłożonych na poparcie pozwoleń/wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich UE.

Wobec braku wiarygodnych danych potwierdzających biorównoważność z referencyjnym produktem leczniczym dopuszczonym w UE lub, w stosownych przypadkach, z produktem leczniczym cytowanym w publikacjach naukowych wykazujących, że substancja czynna danego produktu leczniczego ma ugruntowane zastosowanie medyczne, stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów dopuszczonych lub oczekujących na dopuszczenie do obrotu wyłącznie na podstawie danych wygenerowanych w Synchron Research Services w celu wykazania biorównoważności nie mógł zostać uznany za pozytywny, ponieważ nie można wykluczyć możliwości problemów związanych z bezpieczeństwem/tolerancją lub skutecznością.

Chociaż przyznano, że audyty lub kontrole przeprowadzone w przeszłości w Synchron Research Services w Indiach mogły mieć pozytywne wyniki, uważa się, że ustalenia dokonane w odniesieniu do danych wygenerowanych w Synchron odzwierciedlają szersze problemy dotyczące przydatności systemu zarządzania jakością oraz ogólnej wiarygodności wszystkich danych wygenerowanych w Synchron i żadna weryfikacja ani audyt niewiarygodnych danych nie mogą posłużyć do rozwiania tych obaw. Chociaż stwierdzone problemy dotyczą bioanalitycznej części badań, to biorąc pod uwagę nieskuteczność systemu zarządzania jakością w zapobieganiu i wykrywaniu ich występowania, nie można wykluczyć uchybień w innych obszarach tych badań (w tym w częściach klinicznych). Należy również zauważyć, że zarządzanie wyższego szczebla jest wspólne w przypadku procedur klinicznych i bioanalitycznych. Ze względu na ich charakter, problemy te są albo trudne do zidentyfikowania, albo niemożliwe do wykrycia podczas inspekcji. Stwierdzono, że żadna inna kontrola przeprowadzana w ośrodku nie dałaby wystarczającej pewności, ponieważ mogła nie wykryć poważnych naruszeń zasad

DPK, nawet jeśli miały one miejsce. Biorąc pod uwagę fakt, że obawy zgłoszone przez FDA, w połączeniu z obserwacjami z poprzednich unijnych kontroli w tym ośrodku (kontrole z 2005 i 2009 r., które doprowadziły do odrzucenia badań wzbudzających wątpliwości), wskazują raczej na problem z systemem CRO, a nie na odosobnione przypadki/ustalenia, niemożliwe było określenie okresu narażenia na ryzyko. Dlatego uważa się, że te argumenty nie przesądzają o wiarygodności wspomnianych badań. Ponadto CHMP jest zdania, że niewykrycie żadnych sygnałów w toku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie daje wystarczającej pewności, ponieważ nie ustalono, iż działania podejmowane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mogą służyć do wykrywania takich sygnałów. CHMP nie może ponad wszelką wątpliwość wykluczyć, że istotne naruszenia zasad DPK w placówce miały wpływ na rzeczne badania, wyraża zatem przekonanie, że badania te nie mogą stanowić podstawy do wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE.

Przedłożono alternatywne dane w celu wykazania biorównoważności produktów Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiansan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel i Tramadol/Paracetamol Alter względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE. Po dokonaniu oceny alternatywnego badania CHMP zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel oraz Tramadol/Paracetamol Alter i stwierdza, że w odniesieniu do wniosku o dopuszczenie do obrotu dla produktu Tiansan wykazano biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE na podstawie danych alternatywnych.

W celu wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE produktów Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb i Torasemida Stada oraz produktów Arrox plus i rosuvastatina/ezetimiba Alter, w przypadku których wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu są rozpatrywane, jako kluczowe dowody przytoczono alternatywne badania biorównoważności, a nie badania przeprowadzone w Synchron. Po dokonaniu oceny dostarczonych informacji CHMP stwierdził, że problemy związane z badaniami przeprowadzonymi przez Synchron nie miały wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb oraz Torasemida Stada i zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Podobnie CHMP uznał, że problemy związane z badaniami przeprowadzonymi przez Synchron nie miały wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Hydrokortison Orifarm, i zalecił utrzymanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Po dokonaniu oceny dostarczonych informacji CHMP stwierdził również, że problemy związane z badaniami przeprowadzonymi przez Synchron nie miały wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Arrox plus oraz rosuvastatina/ezetimiba Alter, i zalecił możliwość kontynuowania oceny tych wniosków na szczeblu krajowym.

Przedstawiono wyniki przeprowadzonych poza UE badań biorównoważności z produktami referencyjnymi dopuszczonymi poza UE. Zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE biorównoważność musi być ustalona w odniesieniu do referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE. Dlatego też nie można jej wykazać na podstawie wyników badań biorównoważności przeprowadzonych z użyciem referencyjnych produktów leczniczych spoza UE.

W przypadku niewykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE lub w przypadku niewykazania, że substancja czynna danego produktu leczniczego ma ugruntowane zastosowanie medyczne, nie można uznać za spełnione wymogów art. 10 lub 10a dyrektywy 2001/83/WE, nie można ustalić skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanych produktów leczniczych, a w konsekwencji nie można uznać, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny. W związku z tym CHMP uważa, że wszystkie rozpatrywane wnioski o

dopuszczenie do obrotu, które nie zostały wymienione w powyższym ustępie tego akapitu, nie spełniają obecnie kryteriów dopuszczenia, i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich rozpatrywanych produktów leczniczych niewymienionych w powyższym ustępie tego akapitu (te wnioski o dopuszczenie do obrotu i pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostały wymienione w aneksie IB).

Komitety zaleca zawieszenie tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (aneks IB), chyba że odpowiednie właściwe organy krajowe uznają, że dany produkt leczniczy ma krytyczne znaczenie.

W przypadku pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego uznanego za krytyczny, zawieszenie może zostać odroczone w odpowiednim(-ch) państwie(-ach) członkowskim(-ch) UE na okres nie dłuższy niż 24 miesiące od daty decyzji Komisji. Jeśli w tym okresie państwo(-a) członkowskie UE uzna(-ją), że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie zawieszone. Dla tych produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwa członkowskie UE podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji. Dopuszczony do obrotu produkt leczniczy wymieniony w aneksie IB może zostać uznany za krytyczny przez państwo(-a) członkowskie UE na podstawie oceny potencjalnych niezaspokojonych potrzeb medycznych, po uwzględnieniu dostępności odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim UE oraz, w stosownych przypadkach, charakteru choroby, która ma być nim leczona.

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu opinii CHMP w maju 2022 r. podmioty odpowiedzialne AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva i Ratiopharm zwróciły się o ponowne rozpatrzenie opinii CHMP w sprawie procedury wyjaśniającej na podstawie art. 31 dotyczącej Synchron Research Services, zgodnie z art. 32 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE, w odniesieniu do ich produktów zawierających torasemid (tj. Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ i Torasemide Teva Italia). Szczegółowe podstawy do ponownej oceny zalecenia CHMP zostały przedłożone przez podmioty odpowiedzialne w dniu 18 lipca 2022 r.

Omówienie przez CHMP podstaw do ponownej oceny

CHMP rozważył szczegółowe podstawy przedłożone przez podmioty odpowiedzialne w ramach tej procedury ponownej oceny oraz dane naukowe leżące u ich podłoża.

CHMP powtórzył, że ustalenia dokonane w odniesieniu do danych wygenerowanych w Synchron odzwierciedlają szersze problemy dotyczące przydatności systemu zarządzania jakością i ogólnej wiarygodności wszystkich danych wygenerowanych w Synchron. CHMP stwierdził, iż nie może ponad wszelką wątpliwość wykluczyć, że istotne naruszenia zasad DPK w placówce miały wpływ na rzeczne badania, wyraża zatem przekonanie, że badania te nie mogą stanowić podstawy do wykazania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE. Ponadto CHMP powtórzył swoją opinię, że niewykrycie żadnych sygnałów w toku nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie daje wystarczającej pewności do wysuwania wniosków o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka w przypadku niewykazania biorównoważności z produktem leczniczym dopuszczonym w UE, ponieważ nie ustalono, iż działania podejmowane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mogą służyć do wykrywania takich sygnałów.

CHMP uznał, że przedstawione naukowe uzasadnienie braku powtórnej analizy badanych próbek (ang. *incurred sample reanalysis*, ISR) potwierdza, co następuje:

- Wsteczna przemiana metaboliczna nie stanowi problemu w przypadku torasemidu, ponieważ metabolity torasemidu wydają się stabilne, a przekształcanie ich z powrotem w związek macierzysty w trakcie przechowywania jest mało prawdopodobne. Ponadto, ze względu na różnicę w masie cząsteczkowej, w przypadku gdy metabolity są eluowane w tym samym czasie co lek macierzysty, nie zakłóciłoby to wykrywania torasemidu przez detektor oparty na technice tandemowej spektrometrii mas (MS/MS). Z tego samego powodu jednoczesne stosowanie tego leku z ibuprofenem nie miałyby wpływu na wyniki, ponieważ ma on inną masę cząsteczkową. Poza tym dane dotyczące długoterminowej stabilności nie wskazywały na problem możliwej wstecznej przemiany. CHMP uznał, że metoda bioanalityczna jest wystarczająco czuła, aby można było wykryć analit i jego standard wewnętrzny bez żadnych zakłóceń.
- Dostępne są dopuszczalne dane dotyczące powtórnej analizy (w oparciu o analizę próbek kontroli jakości).
- Porównanie danych farmakokinetycznych uzyskanych w badaniu B034601 z danymi z piśmiennictwa wykazało, że są one porównywalne.
- 90-procentowy przedział ufności odnotowany w badaniu B034601 mieści się w zakresie 80–125%, w związku z czym prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie dodatniego wyniku z powodu problemów z ISR jest niewielkie.

Dlatego, pomimo braku dostępnych danych dotyczących ISR z wykorzystaniem tej samej metody bioanalitycznej w tym samym laboratorium, przedstawione dane potwierdzają wiarygodność tej metody analitycznej, a fałszywie dodatni wynik tego badania biorównoważności uznaje się za mało prawdopodobny. CHMP doszedł do wniosku, że brak danych dotyczących ISR jest wystarczająco uzasadniony zgodnie z pkt 1.3 „Pytań i odpowiedzi dotyczących farmakologii klinicznej i farmakokinetyki” EMA.

Ponadto w trakcie walidacji sprawdzono dokładność oraz precyzję wewnątrzserijną i międzyseryjną na podstawie analizy próbek kontroli jakości (QC) torasemidu w stężeniach 25, 250, 2500 i 6000 ng/ml. Zasadniczo należy wykazać stabilność w przypadku nowo dodanego wysokiego stężenia próbki QC (tj. 6000 ng/ml), jednak dane uzyskane dla stężeń 25, 250 i 2500 ng/ml uznaje się za wystarczające do wyciągnięcia wniosku o stabilności.

Efekt matrycy oceniano za pomocą matryc z 4 różnych partii/dawców. Chociaż nie zastosowano standardu wewnętrznego znormalizowanego efektu matrycy, nowa wytyczna ICH M10 dotycząca walidacji metody bioanalitycznej (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) nie uwzględnia tego wymogu. W związku z tym CHMP zgodził się, że efekt matrycy został oceniony w wystarczającym stopniu.

Uznano, że selektywność wykazano w przetworzonych zerowych próbkach osocza pobranych z 6 różnych źródeł zgodnie z wymogami wytycznych EMA dotyczących walidacji metody bioanalitycznej. Nie oceniano próbek zhemolizowanych i/lub próbek lipemicznych, jednak w tym przypadku nie jest to wymagane.

Próbki pacjentów pobierano do próbek z EDTA jako antykoagulantem. To samo osocze ludzkie z EDTA użyte zostało zarówno do analizy próbki badanej, jak i do walidacji metody. Dlatego też, chociaż zauważono, że nie wspomniano o przeciwjonie (np. K2 lub K3), CHMP uznał, iż z punktu widzenia analizy jest bardzo mało prawdopodobne, aby użycie K2 zamiast K3-EDTA (lub odwrotnie) miało wpływ na dokładność i precyzję analizy lub na stabilność torasemidu, w związku z czym przeprowadzenie badań dodatkowych połączeń matrycy z antykoagulantem uznano za niekonieczne.

CHMP zwrócił uwagę na to, że przeprowadzono następujące badania stabilności: stabilność w temperaturze pokojowej, stabilność w trakcie przetwarzania oraz stabilność w czasie przechowywania

pobranych próbek w lodówce. Wyniki wykazały, że torasemid pozostawał stabilny przez co najmniej czterdzieści osiem (48) godzin podczas przetwarzania próbki w temperaturze pokojowej, w związku z czym można przewidywać, że jego stabilność utrzyma się w niższych temperaturach. Wyniki wykazały również, że torasemid pozostawał stabilny przez co najmniej czterdzieści osiem (48) godzin podczas przechowywania w lodówce. Na podstawie tego doświadczenia stabilność autosamplera (automatycznego próbnika) uznano za wykazaną (temperatura taka sama, jak w lodówce). Nie przeprowadzono próby stabilności roztworu roboczego, jednak przygotowany roztwór roboczy wykorzystano do wzbogacenia próbek kalibracyjnych i próbek kontroli jakości.

CHMP stwierdził, że metoda analityczna badania B034601 jest czuła, dokładna i precyzyjna w stopniu wystarczającym do analizy torasemidu w osoczu.

CHMP zauważył, że podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów Torasemid AL i Torasemid STADA (odpowiednio Aliud Pharma GmbH i Stadapharm GmbH) również przytoczyły badanie B034601 jako alternatywny dowód biorównoważności. Z tego względu powyższe rozważania dotyczące badania B034601 odnoszą się również do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

CHMP zauważył ponadto, że w momencie wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów leczniczych uchylono obowiązek przeprowadzenia dodatkowego badania biorównoważności dla mocy 5 mg na podstawie partii 10 mg użytej w badaniu Synchron. W badaniu Synchron i w badaniu B034601 użyta została ta sama partia 10 mg, w związku z czym wyniki tego badania można ekstrapolować na moc 5 mg.

Podsumowując, po dokonaniu oceny alternatywnego badania B034601 CHMP uznał, że potwierdza ono biorównoważność zawierających torasemid produktów Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL oraz Torasemid STADA względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE lub, w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, względem produktu leczniczego cytowanego w publikacjach naukowych.

CHMP zwrócił również uwagę na dodatkowe podstawy do ponownej oceny przedstawione przez podmioty odpowiedzialne i podsumowane w punktach 1 i 3 akapitu powyżej, jednak z uwagi na ich nienaukowy charakter oraz powyższy wniosek nie są one już istotne i w związku z tym nie są tu omawiane.

W oparciu o wszystkie dostępne dane, w tym informacje przedłożone podczas procedury wstępnej oceny oraz szczegółowe podstawy do ponownej oceny przedstawione przez podmioty odpowiedzialne, CHMP zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL i Torasemid STADA.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wniosków o dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, w przypadku których części kliniczne i/lub bioanalityczne badań biorównoważności zostały przeprowadzone w firmie Synchron Research Services, organizacji prowadzącej badania na zlecenie (CRO) z siedzibą w Ahmadabadzie w stanie Gudźarat w Indiach, od momentu założenia tej placówki pod nazwą Synchron Research Services.
- CHMP rozpatrzył dostępne dane i informacje przedstawione na piśmie oraz w formie ustnych wyjaśnień przez podmioty odpowiedzialne i wnioskodawców, a także informacje przedstawione

przez Synchron Research Services. CHMP uznał, że firma Synchron Research Services nie dostarczyła żadnych nowych informacji, które zmieniłyby wnioski przedstawione w powiadomieniach dotyczących tej procedury.

- CHMP rozważył również podstawy do ponownej oceny przedłożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne.
- CHMP stwierdził, że w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i wniosków o dopuszczenie do obrotu, o których mowa w aneksie IA, istnieją alternatywne dane pozwalające na ustalenie biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE lub na wykazanie, że substancja czynna danego produktu leczniczego ma ugruntowane zastosowanie medyczne.
- Komitet uznał, że informacje przedstawione na poparcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu są nieprawidłowe i że stosunek korzyści do ryzyka nie jest uznawany za pozytywny w przypadku:
 - dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, dla których przedłożono alternatywne dane dotyczące biorównoważności lub uzasadnienie, ale zostały one uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE, lub, w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, względem produktu leczniczego cytowanego w publikacjach naukowych, bądź też dla których nie przedłożono alternatywnych danych dotyczących biorównoważności ani uzasadnienia (aneks IB);
 - wniosków o dopuszczenie do obrotu, dla których nie przedłożono żadnych alternatywnych danych dotyczących biorównoważności ani uzasadnienia (aneks IB).

Dlatego też, zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP doszedł do wniosku, że:

- a. Należy utrzymać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których ustalono biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu w UE lub w przypadku których wykazano, że substancja czynna danego produktu leczniczego ma ugruntowane zastosowanie medyczne (aneks IA), ponieważ stosunek korzyści do ryzyka dotyczący tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu uznano za pozytywny.
- b. Ustalono biorównoważność produktu Tiancesan względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE i może ona być nadal oceniana przez odpowiednie właściwe organy krajowe dla produktów Arrox plus i rosuvastatina/ezetimiba Alter wymienionych w aneksie IA.
- c. Należy zawiesić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, dla których dane dotyczące biorównoważności ani uzasadnienia nie zostały przedstawione bądź zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE (aneks IB), ponieważ informacje przedstawione na ich poparcie są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka w ich przypadku nie został uznany za pozytywny zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.

W celu uchylenia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podmioty odpowiedzialne powinny dostarczyć dowody na to, że wykazano biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE na podstawie stosownych danych, zgodnie z wymogami art. 10 dyrektywy 2001/83/WE (np. badanie biorównoważności przeprowadzone względem referencyjnego produktu leczniczego

dopuszczonego w UE) lub, w przypadku produktów o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, że wykazano biorównoważność względem produktu leczniczego cytowanego w publikacjach naukowych.

Niektóre z tych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu mogą zostać uznane za krytyczne przez poszczególne państwa członkowskie UE na podstawie oceny potencjalnych niezaspokojonych potrzeb medycznych, po uwzględnieniu dostępności odpowiednich alternatywnych produktów leczniczych w danym państwie członkowskim UE oraz, w stosownych przypadkach, charakteru choroby, która ma być nim leczona. Jeżeli na podstawie tych kryteriów odpowiednie właściwe organy krajowe państw członkowskich UE stwierdzą, że dany produkt leczniczy ma krytyczne znaczenie, zawieszenie danego pozwolenia (danych pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu może zostać odroczone na okres, w którym ten produkt leczniczy uznaje się za krytyczny. Okres odroczenia nie powinien przekraczać 24 miesięcy od daty decyzji Komisji. Jeśli w tym okresie państwo(-a) członkowskie UE uzna(-ją), że produkt leczniczy nie ma już znaczenia krytycznego, pozwolenie(-a) na dopuszczenie do obrotu zostanie(zostaną) zawieszone. Dla tych produktów leczniczych uznanych za krytyczne przez państwo(-a) członkowskie UE podmioty odpowiedzialne przedłożą wyniki badania biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE/prodktu leczniczego cytowanego w publikacjach naukowych w ciągu 12 miesięcy od daty decyzji Komisji.

- d. Wnioski o dopuszczenie do obrotu, dla dane lub dotyczące biorównoważności ani uzasadnienia nie zostały przedstawione bądź zostały uznane przez CHMP za niewystarczające do ustalenia biorównoważności względem referencyjnego produktu leczniczego dopuszczonego w UE (Aneks IB), nie spełniają warunków dopuszczenia, ponieważ informacje przedstawione na ich poparcie są nieprawidłowe, a stosunek korzyści do ryzyka w ich przypadku nie został uznany za pozytywny zgodnie z art. 26 dyrektywy 2001/83/WE.