

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha recentemente concluso che tutti gli studi clinici e bioanalitici condotti da Synchron Research Services, un'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) con sede ad Ahmedabad, Gujarat (India), erano "non accettabili a causa di dubbi circa l'integrità dei dati" e che "gli studi dovevano essere ripetuti", in quanto le ispezioni e le analisi dei dati alla base di tali studi indicavano che la società si era resa "responsabile di falsificazione di dati" e tutti gli studi condotti presso tale CRO erano quindi "inaccettabili" ⁽¹⁾. Più nello specifico, la raccomandazione della FDA statunitense si basa sulla combinazione dei seguenti elementi:

- Esito dell'ispezione GCP della FDA statunitense (18-22 novembre 2019):
 - il sito non è riuscito a dimostrare che il metodo analitico utilizzato in uno studio di biodisponibilità o bioequivalenza *in vivo* era accurato e sufficientemente sensibile per misurare la concentrazione effettiva del principio attivo nell'organismo;
 - sono state osservate significative anomalie dei dati farmacocinetici (PK) in più studi condotti presso il sito.
- Analisi dei dati degli studi generati presso Synchron (ispezione pre e post GCP):
 - coppie multiple di soggetti con profili di concentrazione/tempo sovrapposti;
 - gruppi distinti di soggetti in cui il rapporto T/R per C_{max}, AUC_{0-t} o AUC_{0-∞}, tra gli altri parametri, per la maggior parte dei soggetti dei sottogruppi è superiore o inferiore a 1; o
 - dati dello studio che presentano entrambi gli aspetti sopra descritti.
- Mancanza di adeguate risposte da parte della CRO a spiegazione delle osservazioni e dei dati alla base dello studio.

Dubbi analoghi erano sorti in precedenza a seguito di due ispezioni dell'UE nel 2005 e nel 2009, le quali, all'epoca, erano state trattate come non conformità isolate e i dati degli studi interessati erano stati respinti.

Le informazioni e i dati disponibili sollevano seri dubbi in merito all'idoneità del sistema di gestione della qualità e all'attendibilità complessiva dei dati generati presso Synchron e presentati a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri dell'UE.

Tra l'11 e il 14 gennaio 2022, Belgio, Danimarca, Finlandia, Paesi Bassi e Svezia hanno pertanto avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare l'impatto dei suddetti dubbi sul rapporto rischi/benefici dei medicinali che sono stati autorizzati dagli Stati membri dell'UE sulla base di sperimentazioni condotte presso i siti di Synchron Research Services, nonché sulle procedure in corso, e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio in questione.

Sintesi generale della valutazione scientifica

Nelle domande relative ai medicinali generici ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE, il concetto di bioequivalenza è fondamentale. L'accertamento di una bioequivalenza ha l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza della qualità biofarmaceutica tra il medicinale generico e un medicinale di riferimento al fine di consentire un collegamento tra prove precliniche e sperimentazioni cliniche associate al medicinale di riferimento.

⁽¹⁾ Ulteriori informazioni sulla misura della FDA, comprese le comunicazioni inviate a Synchron, sono disponibili sul relativo [sito web](#).

Se non è accertata detta bioequivalenza non è possibile estrapolare dati a conferma della sicurezza e dell'efficacia dal medicinale di riferimento dell'UE al medicinale generico, poiché la biodisponibilità del principio attivo tra i due medicinali potrebbe non rientrare nei limiti predefiniti accettabili. Questi limiti sono fissati in modo da garantire prestazioni *in vivo* comparabili, ossia similarità in termini di sicurezza ed efficacia. Se la biodisponibilità del prodotto generico è superiore al limite superiore predefinito, ossia alla biodisponibilità del medicinale di riferimento, ciò può comportare un'esposizione dei pazienti al principio attivo superiore a quella prevista, con potenziale aumento dell'incidenza o della gravità degli effetti avversi. Se la biodisponibilità del prodotto generico è inferiore al limite inferiore predefinito, ossia alla biodisponibilità del medicinale di riferimento, ciò può comportare un'esposizione al principio attivo inferiore a quella prevista, con potenziale riduzione dell'efficacia, ritardo o addirittura assenza di effetto terapeutico.

Nelle domande relative ai medicinali ibridi ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE e ai medicinali di impiego medico ben noto ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83/CE, la necessità di studi di bioequivalenza è determinata caso per caso. Tuttavia, laddove sia fondamentale dimostrare l'equivalenza con un medicinale di riferimento o con il medicinale citato nella letteratura scientifica presentata, al fine di consentire un collegamento tra prove precliniche e sperimentazioni cliniche associate al medicinale di riferimento o alla letteratura scientifica presentata, si applicano gli stessi principi.

La gravità e la portata dei risultati relativi ai dati generati presso Synchron hanno sollevato seri dubbi in merito all'idoneità del sistema di gestione della qualità e all'attendibilità complessiva dei dati generati presso Synchron e presentati a sostegno delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri dell'UE.

In assenza di dati affidabili che dimostrino la bioequivalenza rispetto a un medicinale di riferimento dell'UE o, se del caso, al medicinale citato nella letteratura scientifica per attestare che il principio attivo del medicinale in questione ha avuto un impiego medico ben noto, il rapporto rischio/beneficio dei medicinali autorizzati o per cui viene richiesta un'autorizzazione all'immissione in commercio in base ai soli dati generati presso Synchron Research Services per dimostrare la bioequivalenza non può essere considerato positivo, in quanto non si può escludere la possibilità di problemi di sicurezza/tollerabilità o di efficacia.

Sebbene si riconosca che gli audit o le ispezioni effettuati in passato presso Synchron Research Services (India) possano aver avuto esiti positivi, si ritiene che i risultati relativi ai dati ivi generati rispecchino problemi più ampi riguardanti l'idoneità del sistema di gestione della qualità e l'affidabilità complessiva di tutti i dati generati presso Synchron e che non ci si possa avvalere di revisioni o audit di dati inaffidabili per risolvere i dubbi esistenti. Infatti, sebbene i risultati riguardino la parte bioanalitica degli studi, dato che il sistema di gestione della qualità non è riuscito a prevenire e rilevare la loro esistenza, non si possono escludere carenze in altre aree delle sperimentazioni (incluse le parti cliniche). Va inoltre osservato come l'alta dirigenza sia la stessa per le attività sia cliniche sia bioanalitiche. Per loro natura, questi problemi sono difficili da individuare o impossibili da rilevare durante un'ispezione. Si ritiene che qualsiasi altra ispezione eseguita presso il sito non potrebbe offrire sufficienti rassicurazioni, in quanto potrebbe non rilevare gravi violazioni della buona prassi clinica, anche se presenti. Considerando che i dubbi sollevati dalla FDA, unitamente alle osservazioni formulate in precedenti ispezioni del sito da parte dell'UE (ispezioni del 2005 e del 2009, che hanno portato al rigetto degli studi interessati), indicano un problema sistemico della CRO piuttosto che casi/risultanze isolati, non è stato possibile definire un periodo a rischio. Si ritiene, pertanto, che tali argomentazioni non dimostrino che si possa fare affidamento sui suddetti studi. Inoltre, il CHMP ritiene che la mancata individuazione di segnali di farmacovigilanza non fornisca una garanzia sufficiente, poiché non è accertato che le attività di farmacovigilanza possano essere concepite per rilevare tali segnali. Il CHMP non può escludere al di là di ogni ragionevole dubbio che violazioni critiche della buona prassi clinica

nel sito abbiano inciso sui suddetti studi ed è del parere che non si possa fare affidamento su tali studi ai fini di una determinazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE.

Sono stati presentati dati alternativi per dimostrare la bioequivalenza di Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel e Tramadol/Paracetamol Alter rispetto a un medicinale di riferimento dell'UE. Dopo avere valutato lo studio alternativo, il CHMP raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel e Tramadol/Paracetamol Alter, concludendo che, per quanto riguarda la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Tiancesan, è stata dimostrata bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE utilizzando dati alternativi.

Studi alternativi di bioequivalenza, e non gli studi condotti presso Synchron, sono stati indicati come prove fondamentali per dimostrare la bioequivalenza di Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb e Torasemida Stada, nonché della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in corso per ArroX plus e rosuvastatina/ezetimiba Alter, a un medicinale di riferimento dell'UE. Dopo aver valutato le informazioni fornite, il CHMP ha concluso che il rapporto rischio/beneficio di Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb e Torasemida Stada non è stato influenzato dai dubbi relativi agli studi condotti da Synchron, raccomandando il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio. Analogamente, il CHMP ha concluso che il rapporto rischio/beneficio di Hydrokortison Orifarm non è stato influenzato dai dubbi relativi agli studi condotti da Synchron, raccomandando il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Dopo aver valutato le informazioni fornite, il CHMP ha inoltre concluso che il rapporto rischio/beneficio di ArroX plus e di rosuvastatina/ezetimiba Alter non è stato influenzato dai timori relativi agli studi effettuati da Synchron, raccomandando che la valutazione di questa domanda possa continuare a livello nazionale.

Sono stati forniti i risultati di studi condotti al di fuori dell'UE relativi alla bioequivalenza a prodotti di riferimento extra UE. Ai sensi dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE, è necessario determinare la bioequivalenza a un medicinale di riferimento dell'UE. Pertanto, non è possibile accettare risultati tratti da studi di bioequivalenza basati su medicinali di riferimento extra UE per dimostrare la suddetta bioequivalenza.

In assenza della dimostrazione di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE, o in assenza della dimostrazione che il principio attivo del medicinale ha avuto un impiego medico ben noto, i requisiti di cui all'articolo 10 o 10 bis della direttiva 2001/83/CE non possono considerarsi soddisfatti, non è possibile determinare l'efficacia e la sicurezza dei medicinali di cui trattasi e, pertanto, il rapporto rischio/beneficio non può essere considerato positivo. Il CHMP ritiene pertanto che nessuna delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio interessate non elencate nel paragrafo precedente di questa sezione attualmente soddisfi i criteri per l'autorizzazione e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali interessati non elencati nel paragrafo precedente di questa sezione (le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e le autorizzazioni all'immissione in commercio interessate sono elencate all'allegato IB).

Il comitato raccomanda quindi di sospendere queste autorizzazioni all'immissione in commercio (allegato IB), a meno che il medicinale sia considerato critico dalle rispettive autorità nazionali competenti.

Per l'autorizzazione o le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale considerato critico, la sospensione può essere rimandata nello Stato membro o negli Stati membri pertinenti per un periodo non superiore a ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione. Qualora, durante questo

periodo, lo Stato membro o gli Stati membri non ritengano più critico un medicinale, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione. Per i medicinali ritenuti critici dagli Stati membri i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno presentare uno studio di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE condotto entro 12 mesi dalla decisione della Commissione. Un medicinale autorizzato incluso nell'allegato IB può essere considerato critico dallo Stato membro o dagli Stati membri sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nello Stato membro o negli Stati membri rispettivi e, se opportuno, la natura della malattia da trattare.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione, nel maggio 2022, del parere del CHMP, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva e Ratiopharm ne hanno chiesto un riesame in particolare per quanto riguarda il deferimento ai sensi dell'articolo 31 per Synchron Research Services, ai sensi dell'articolo 32, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, per i loro prodotti contenenti torasemide (ovvero Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ e Torasemide Teva Italia). I motivi dettagliati per il riesame della raccomandazione del CHMP sono stati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 18 luglio 2022.

Discussione del CHMP sui motivi del riesame

Il CHMP ha preso in considerazione i motivi dettagliati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di questa procedura di riesame e i dati scientifici alla base di tali motivi.

Il CHMP ha ribadito che i risultati relativi ai dati generati presso Synchron riflettono ampi problemi riguardanti l'idoneità del sistema di gestione della qualità e l'affidabilità complessiva di tutti i dati generati presso Synchron. Il CHMP ha sostenuto che non si potesse escludere al di là di ogni ragionevole dubbio che violazioni critiche della buona prassi clinica nel sito avessero avuto ripercussioni sui suddetti studi ed era del parere che non si potesse fare affidamento su tali studi ai fini di una determinazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE. Inoltre, il CHMP ha ribadito il proprio parere circa il fatto che la mancata individuazione di segnali di farmacovigilanza non fornisce sufficiente rassicurazione per ritenere positivo il rapporto rischio/beneficio in assenza della dimostrazione della bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE, poiché non è dimostrato che le attività di farmacovigilanza possano essere progettate per rilevare tali segnali.

Il CHMP ha ritenuto che la giustificazione scientifica fornita per la mancanza di analisi ripetute sui campioni (incurred sample reanalysis, ISR) avvalorasse quanto segue:

- La retroconversione metabolica non è un problema per la torasemide, in quanto i suoi metaboliti sembrano essere stabili e risulta improbabile la retroconversione nel progenitore durante la conservazione. Inoltre, a causa di una differenza di peso molecolare, nel caso in cui i metaboliti vengano eluiti contemporaneamente al farmaco progenitore, ciò non interferirebbe con la rilevazione della torasemide da parte dello spettrometro di massa tandem (MS/MS). Per la stessa ragione, la somministrazione concomitante di ibuprofene non avrebbe influenzato i risultati, in quanto ha un peso molecolare diverso. Inoltre, i dati sulla stabilità a lungo termine non hanno indicato un problema con una possibile retroconversione. Il CHMP ha ritenuto il metodo bioanalitico sufficientemente sensibile da essere in grado di rilevare l'analita e il suo standard interno senza alcuna interferenza.
- Sono disponibili dati accettabili sull'analisi ripetuta (basati sull'analisi del campione QC).

- Il confronto dei dati farmacocinetici ottenuti nello studio B034601 con i dati della letteratura ne ha dimostrato la comparabilità.
- L'IC al 90% osservato nello studio B034601 rientra ampiamente nei limiti dell'80-125%, per cui la probabilità di un risultato falso positivo a causa di problemi di ISR è bassa.

Pertanto, sebbene non siano disponibili dati relativi all'ISR ottenuti mediante lo stesso metodo bioanalitico nel medesimo laboratorio, i dati forniti corroborano la validità del metodo analitico e si ritiene improbabile un risultato falso positivo di questo studio di bioequivalenza. Il CHMP ha ritenuto sufficientemente giustificata la mancanza di dati relativi all'ISR, in linea con il punto 1.3 delle domande e risposte dell'EMA sulla farmacologia clinica e la farmacocinetica.

Inoltre, durante la validazione, l'accuratezza e la precisione intra e inter-test sono state analizzate su concentrazioni di campioni per il controllo della qualità (QC) di torasemide a 25, 250, 2.500 e 6.000 ng/ml. In linea di principio, per la concentrazione elevata aggiunta per il QC (ossia 6.000 ng/ml), la stabilità avrebbe dovuto essere dimostrata; tuttavia, i dati ottenuti a 25, 250 e 2.500 ng/ml sono considerati sufficienti per formulare una conclusione sulla stabilità.

L'effetto matrice è stato valutato utilizzando matrici di 4 diversi lotti/donatori. Sebbene non sia stato applicato il fattore matrice normalizzato dello standard interno, la nuova linea guida ICH M10 sulla validazione dei metodi bioanalitici (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) non include questo requisito. Pertanto, il CHMP ha convenuto che l'effetto matrice è stato sufficientemente valutato.

La selettività è stata considerata dimostrata in campioni di plasma "bianco" trattati provenienti da 6 fonti diverse, in linea con i requisiti di cui alle linee guida dell'EMA sulla validazione dei metodi bioanalitici. I campioni emolizzati e/o lipemici non sono stati valutati, tuttavia una tale valutazione non è richiesta in questo caso.

I campioni dei soggetti sono stati prelevati in provette con EDTA come anticoagulante. Lo stesso plasma umano EDTA è stato utilizzato sia per l'analisi dei campioni di studio sia per la validazione del metodo. Pertanto, sebbene si osservi che il contro-ione non è stato menzionato (ad es. K2 o K3), il CHMP ha ritenuto che, da una prospettiva analitica, è molto improbabile che l'uso di EDTA K2 invece di K3 (o viceversa) influisse sull'accuratezza e la precisione o sulla stabilità della torasemide e, pertanto, non è stato ritenuto necessario alcun test aggiuntivo su matrice e anticoagulante.

Il CHMP ha osservato che sono stati condotti i seguenti esperimenti di stabilità: stabilità a temperatura ambiente, stabilità durante il trattamento e stabilità durante la conservazione in frigorifero di campioni estratti. I risultati hanno mostrato che la torasemide è rimasta stabile per almeno quarantotto (48) ore durante il trattamento del campione a temperatura ambiente e, pertanto, è possibile estrapolare che la stabilità resti invariata a temperature più basse. I risultati hanno inoltre evidenziato che la torasemide è rimasta stabile per almeno quarantotto (48) ore durante la conservazione in frigorifero. Sulla base di questo esperimento è considerata dimostrata la stabilità in autocampionatore (alla stessa temperatura del frigorifero). Non è stato condotto un esperimento di stabilità della soluzione di lavoro; tuttavia, la soluzione di lavoro preparata è stata utilizzata per la fortificazione dei campioni di calibrazione e di controllo della qualità.

Nel complesso, il CHMP ha concluso che il metodo analitico dello studio B034601 era sufficientemente sensibile, accurato e preciso per l'analisi della torasemide nel plasma.

Il CHMP ha osservato come anche i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Torasemid AL e Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH e Stadapharm GmbH, rispettivamente) avessero fatto riferimento allo studio B034601 come prova alternativa della bioequivalenza. Tenendo conto di ciò, le considerazioni di cui sopra per lo studio B034601 sono applicabili anche a queste autorizzazioni all'immissione in commercio.

Il CHMP ha altresì osservato che, al momento dell'autorizzazione iniziale di questi medicinali, era stata omessa la conduzione di un ulteriore studio di bioequivalenza per il dosaggio da 5 mg sulla base del lotto da 10 mg utilizzato nello studio di Synchron. Lo stesso lotto da 10 mg è stato utilizzato nello studio di Synchron e nello studio B034601, pertanto i risultati di quest'ultimo studio possono essere estrapolati al dosaggio da 5 mg.

In conclusione, dopo aver valutato lo studio alternativo B034601, il CHMP ha ritenuto che esso avvalorasse la bioequivalenza dei medicinali contenenti torasemide Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL e Torasemid STADA al medicinale di riferimento dell'UE o, per i medicinali di uso consolidato, al medicinale richiamato nella letteratura scientifica.

Il CHMP ha inoltre preso atto degli ulteriori motivi per il riesame presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e sintetizzati ai punti 1 e 3 della sezione precedente; tuttavia, in considerazione della loro natura non scientifica e della conclusione sopra riportata, tali motivi non sono più pertinenti e non vengono pertanto discussi in questa sede.

Sulla base della totalità dei dati disponibili, comprese le informazioni presentate durante la procedura di valutazione iniziale e i motivi dettagliati per il riesame presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL e Torasemid STADA.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il CHMP ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per i quali le parti cliniche e/o bioanalitiche degli studi di bioequivalenza sono state condotte presso Synchron Research Services, un'organizzazione di ricerca a contratto con sede ad Ahmedabad, Gujarat (India) a partire dall'apertura del sito con la denominazione Synchron Research Services;
- il CHMP ha esaminato i dati disponibili e le informazioni fornite per iscritto e in una spiegazione orale dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dai richiedenti, nonché le informazioni fornite da Synchron Research Services; il CHMP ha ritenuto che Synchron Research Services non avesse fornito nuove informazioni tali da modificare le conclusioni espresse nelle notifiche per questa procedura;
- il CHMP ha inoltre preso in considerazione i motivi per il riesame presentati per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il CHMP ha concluso che, per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato IA, esistessero dati alternativi per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE o per dimostrare che il principio attivo del medicinale ha un impiego medico ben noto;
- il comitato ha concluso che le informazioni a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio/della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sono inesatte e che il rapporto rischio/beneficio non è ritenuto favorevole per:
 - i medicinali autorizzati per i quali sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o una giustificazione, ritenuti però dal CHMP insufficienti a dimostrare la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE o, per i medicinali di uso consolidato, al medicinale citato

nella letteratura scientifica, o per i quali non sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o una giustificazione (allegato IB);

- o le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali non sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o una giustificazione (allegato IB).

Pertanto, in conformità degli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP conclude che:

- a. le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per i quali sia stata determinata la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE o per i quali sia stato dimostrato che il principio attivo del medicinale ha un impiego medico ben noto (allegato IA) devono essere mantenute, poiché il rapporto rischio/beneficio di tali autorizzazioni all'immissione in commercio è ritenuto favorevole;
- b. la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE è stata accertata per Tiansan e può continuare a essere valutata dalle pertinenti autorità nazionali competenti per ArroX plus e per rosuvastatina/ezetimiba Alter, come elencato nell'allegato IA;
- c. le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per i quali i dati di bioequivalenza o la giustificazione non sono stati presentati o sono stati ritenuti dal CHMP insufficienti per determinare detta bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE/al medicinale citato nella letteratura scientifica (allegato IB) devono essere sospese, poiché le informazioni a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono inesatte e il rapporto rischio/beneficio di tali autorizzazioni all'immissione in commercio non è ritenuto favorevole, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.

Ai fini della revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i relativi titolari devono fornire le prove che è stata dimostrata la bioequivalenza a un medicinale di riferimento dell'UE, sulla base di dati pertinenti, in conformità ai requisiti di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE (per esempio, uno studio di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE) o, se del caso per i medicinali di uso consolidato, la bioequivalenza al medicinale citato nella letteratura scientifica.

Alcuni di questi medicinali autorizzati possono essere considerati critici dai singoli Stati membri dell'UE sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nello Stato membro o negli Stati membri rispettivi e, se opportuno, la natura della malattia da trattare. Laddove, sulla base di questi criteri, le pertinenti autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE ritenessero che un medicinale sia critico, la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate può essere rimandata per il periodo durante il quale detto medicinale è ritenuto critico. Questo periodo di rinvio non dovrà superare i 24 mesi dalla decisione della Commissione. Qualora, durante questo periodo, lo Stato membro o gli Stati membri dell'UE ritengano che un medicinale non sia più critico, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate. Per questi medicinali ritenuti critici dallo Stato membro o dagli Stati membri i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno presentare uno studio di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE/al medicinale citato nella letteratura scientifica entro 12 mesi dalla decisione della Commissione;

- d. le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali i dati di bioequivalenza o la giustificazione non sono stati presentati o sono stati ritenuti dal CHMP insufficienti ad accertare la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE (allegato IB) non soddisfano i requisiti per l'autorizzazione, poiché le informazioni a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono inesatte e il rapporto rischio/beneficio di