

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Reċentement, l-Amministrazzjoni għall-Ikel u għall-Medicini (Food and Drug Administration, FDA) tal-Istati Uniti (US) ikkonkludiet li l-istudji kliniċi u bjoanalitiċi kollha mwettqa minn Synchron Research Services, organizzazzjoni ta' riċerka b'kuntratt (CRO) li tinsab f'Ahmedabad, Gujarat, l-Indja, kienu "mhux aċċettabbli minhabba tħassib dwar l-integrità tad-*data*", u li "l-istudji għandhom jiġu ripetuti", fuq il-bażi li l-ispezzjonijiet u l-analiżijiet tad-*data* tal-istudju indikaw li l-kumpanija kienet "responsabbli mill-foqkien ta' *data* falza" u li l-istudji kollha mwettqa f'dik is-CRO kienu għalhekk "mhux aċċettabbli"¹. B'mod aktar konkret, ir-rakkomandazzjoni tal-US-FDA hija bbażata fuq kombinazzjoni ta' dawn li ġejjin:

- Riżultat tal-ispezzjoni tal-PKT tal-Istati Uniti (18-22 ta' Novembru 2019):
 - Is-sit naqas milli juri li l-metodu analitiku użat fi studju *in vivo* tal-bijodisponibbiltà jew tal-bioekwivalenza, huwa preċiż u ta' sensitività suffiċjenti biex titkejjel il-konċentrazzjoni attwali tal-medicina attiva fil-ġisem.
 - Anomaliji farmakokinetiċi (PK) sinifikanti fid-*data* ġew osservati fi studji multipli li saru fuq is-sit.
- Analizi tad-*data* tal-istudju ġġenerata f'Synchron (spezzjoni qabel u wara l-PKT):
 - diversi pari ta' individwi bi profili ta' konċentrazzjoni taż-żmien li jikkoinċidu;
 - gruppi distinti ta' individwi fejn il-proporzjon T/R għal C_{max}, AUC_{0-t}, jew AUC_{0-∞}, fost parametri oħra, għall-biċċa l-kbira tal-individwi fis-sottogruppi huwa ogħla jew inqas minn 1; jew
 - *data* ta' studju li turi t-tħassib imsemmi hawn fuq.
- Nuqqas ta' twegibiet xierqa tas-CRO biex jispjegaw id-*data* tal-istudju u l-osservazzjonijiet.

Tħassib simili kien identifikat qabel wara żewġ spezzjonijiet tal-UE fl-2005 u l-2009, li, dak iż-żmien, kienu ttrattati bħala nuqqas ta' konformità iżolata u d-*data* mill-istudji kkonċernati ġiet rifjutata.

L-informazzjoni u d-*data* disponibbli jqajmu tħassib serju relatat mal-adeqgatezza tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* ġġenerata f'Synchron u sottomessa biex tappoġġa l-awtorizzazzjoni (applikazzjonijiet) għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri tal-UE (SM).

Għalhekk, bejn il-11 u l-14 ta' Jannar 2022, il-Belġju, id-Danimarka, il-Finlandja, in-Netherlands, u l-Iżvezja taw bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbu lis-CHMP jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li ġew awtorizzati mill-Istati Membri tal-UE abbażi ta' provi rilevanti mwettqa fis-siti ta' Synchron Research Services, kif ukoll għall-proċeduri pendent, u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

F'applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali ġeneriċi skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, il-kunċett ta' bioekwivalenza huwa fundamentali. L-għan li tiġi stabbilita bioekwivalenza huwa sabiex tintwera l-ekwivalenza fil-kwalità tal-prodotti farmaċewtiċi bijoloġiċi bejn il-prodott mediċinali ġeneriku u prodott mediċinali ta' referenza sabiex ikun hemm rabta bejn testijiet prekliniċi u provi kliniċi assoċjati mal-prodott mediċinali ta' referenza.

¹ Aktar informazzjoni dwar l-azzjoni tal-FDA, inklużi ittri mibgħuta lil Synchron huma disponibbli fuq is-[sit web tal-FDA](#).

Fejn ma tiġix stabbilita l-bijoeqwivalenza, is-sigurtà u l-effikaċja ma jistgħux jiġu estrapolati mill-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE għall-prodott mediċinali ġeneriku billi l-bijodisponibilità tas-sustanza attiva bejn iż-żewġ prodotti mediċinali tista' ma tkunx fi hdan limiti predefiniti aċċettabbli. Dawn il-limiti huma stabbiliti biex tiġi żgurata prestazzjoni *in-vivo* komparabbli, jiġifieri similarità f'termini ta' sigurtà u effikaċja. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott ġeneriku tkun oġġla mil-limitu massimu predefinit, jiġifieri l-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din tista' tirriżulta f'esponiment oġġla milli maħsub tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li potenzjalment iwassal għal żieda fl-inċidenza jew fis-severità tal-effetti avversi. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott ġeneriku tkun aktar baxxa mil-limitu aktar baxx predefinit, jiġifieri l-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din tista' tirriżulta f'esponiment aktar baxx milli maħsub għas-sustanza attiva, li potenzjalment iwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, dewmien jew saħansitra nuqqas ta' effett terapewtiku.

F'applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali ibridi skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE u għal prodotti mediċinali użati sew u stabbiliti skont l-Artikolu 10a tad-Direttiva 2001/83/KE, il-ħtieġa għal studji ta' bijoeqwivalenza hija ddeterminata fuq bażi ta' każ b'każ. Madankollu, fejn kien fundamentali li tintwera l-ekwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza jew mal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika sottomessa sabiex ikun hemm rabta bejn testijiet prekliniċi u provi kliniċi assoċjati mal-prodott mediċinali ta' referenza jew mal-letteratura xjentifika sottomessa, japplikaw l-istess prinċipji.

Is-severità u l-firxa tas-sejbiet identifikati fir-rigward tad-*data* ġġenerata f'Synchron, qajmu tħassib serju relatat mal-adeqwatezza tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* ġġenerata f'Synchron u sottomessa biex tappoġġa l-awtorizzazzjoni (applikazzjonijiet) għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri tal-UE.

Fin-nuqqas ta' *data* affidabbli li turi l-bijoeqwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE jew, fejn applikabbli, mal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika li turi li s-sustanza attiva tal-prodott mediċinali kkonċernat kienet f'użu mediċinali stabbilit sew, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti jew awtorizzati jew li qed ifittxu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq abbażi biss ta' *data* ġġenerata f'Synchron Research Services biex tintwera l-bijoeqwivalenza ma setax jitqies bħala pożittiv, peress li l-possibbiltà ta' kwistjonijiet ta' sigurtà/tollerabbiltà jew effikaċja ma tistax tiġi eskluża.

Għalkemm huwa rikonoxxut li l-awditi jew l-ispezzjonijiet li saru fil-passat f'Synchron Research Services, l-Indja, seta' kellhom riżultati pożittivi, is-sejbiet identifikati fir-rigward tad-*data* ġġenerata f'Synchron huma kkunsidrati li jirriflettu problemi usa' dwar l-adeqwatezza tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* kollha ġġenerata f'Synchron u ma jista' jintuża l-ebda rieżami jew awditjar ta' *data* mhux affidabbli biex jiġi indirizzat it-tħassib. Tabilhaqq, għalkemm is-sejbiet huma relatati mal-parti bjoanalitika tal-istudji, minħabba n-nuqqas tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità li tipprevjeni u tiskopri l-okkorrenzi tagħhom, in-nuqqasijiet f'oqsma oħra tal-provi (inklużi partijiet kliniċi) ma jistgħux jiġu esklużi. Għandu jiġi nnotat ukoll li l-ġestjoni superjuri hija komuni għal attivitajiet kliniċi u bjoanalitiċi. Minħabba n-natura tagħhom, dawn il-kwistjonijiet huma jew diffiċli biex jiġu identifikati jew mhux possibbli li jinstabu matul spezzjoni. Huwa meqjus li kwalunkwe spezzjoni oħra mwettqa fis-sit ma tipprovdiż biżżejjed riassigurazzjoni peress li setgħu ma sabux ksur serju tal-PKT, anki jekk kien preżenti. Meta wieħed iqis li t-tħassib imqajjem mill-FDA, meħud flimkien mal-osservazzjonijiet fi spezzjonijiet preċedenti tal-UE tas-sit (spezzjonijiet tal-2005 u l-2009, li wasslu għar-rifjut tal-istudji kkonċernati), jindika kwistjoni ta' sistema ta' CRO minflok sejbiet/każijiet iżolati, perjodu f'riskju ma setax jiġi definit. Għaldaqstant, huwa kkunsidrat li dawn l-argumenti ma jurux li l-istudji msemmija huma affidabbli. Madankollu, is-CHMP huwa tal-opinjoni li n-nuqqas tal-identifikazzjoni ta' kwalunkwe sinjal ta' farmakovigilanza ma jipprovdiż serħan il-moħħ suffiċjenti minħabba li mhuwiex stabbilit li l-attivitajiet ta' farmakovigilanza jistgħu jkunu ddisinjati sabiex jidentifikaw tali sinjal. Is-CHMP ma jistax jeskludi lil hinn minn kwalunkwe dubju raġonevoli li ksur

kritiku tal-PKT fis-sit affettwa l-istudji msemija u huwa tal-fehma li l-istudji ma jistgħux jintużaw sabiex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Giet sottomessa *data* alternattiva biex turi l-bijoeqwivalenza ta' Almiden, Amlodipine Accord, Rexazone, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiansan, Neloprtin, Nobivac / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel u Tramadol/Paracetamol Alter fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Wara li vvaluta l-istudju alternattiv, is-CHMP jirrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Almiden, Amlodipine Accord, Rexazone, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neloprtin, Nobivac Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel u Tramadol/Paracetamol Alter, u jikkonkludi li, fir-rigward tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Tiansan, il-bijoeqwivalenza ntweriet fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE bl-użu ta' *data* alternattiva.

Gew riferuti studji alternattivi ta' bijoeqwivalenza bħala l-evidenza pivotali biex tintwera l-bijoeqwivalenza ta' Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb u Torasemilda Stada li għadhom għaddejjin, u tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Arrox flimkien u rosuvastatina/ezetimiba Alter għal prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, u mhux l-istudji mwettqa f'Synchron. Wara li vvaluta l-informazzjoni pprovduta, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb u Torasemide Stada ma kinx affettwati mit-tħassib relatat mal-istudji mwettqa minn Synchron u rrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq. Bl-istess mod, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Hydrokortison Orifarm ma kienx affettwat mit-tħassib relatat mal-istudji mwettqa minn Synchron u rrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Wara li vvaluta l-informazzjoni pprovduta, is-CHMP ikkonkluda wkoll li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Arrox flimkien ma' rosuvastatina/ezetimiba Alter ma kienx affettwat mit-tħassib relatat mal-istudji mwettqa minn Synchron u rrakkomanda li l-evalwazzjoni ta' din l-applikazzjoni tista' tkompli fil-livell nazzjonali.

Gew ipprovduti r-riżultati tal-istudji ta' bijoeqwivalenza mwettqa barra l-UE, bi prodotti ta' referenza mhux tal-UE. Skont l-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bijoeqwivalenza teħtieġ tiġi stabbilita fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Għalhekk, ir-riżultati minn studji tal-bijoeqwivalenza li jużaw prodotti mediċinali ta' referenza mhux tal-UE jistgħu ma jiġux aċċettati sabiex tintwera l-bijoeqwivalenza msemija.

Fin-nuqqas tat-turija tal-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew fin-nuqqas ta' turija li s-sustanza attiva tal-prodott mediċinali kienet f'użu mediċinali stabbilit sew, ir-rekwiziti tal-Artikolu 10 jew 10a tad-Direttiva 2001/83/KE ma jistgħux jitqiesu ssodisfati, l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali kkonċernati ma jistgħux jiġu stabbiliti u għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jitqies bħala pożittiv. Is-CHMP għalhekk jikkunsidra li l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati kollha mhux elenkati fil-paragrafu ta' hawn fuq ta' din is-sezzjoni attwalment ma jissodisfawx il-kriterji għall-awtorizzazzjoni u rrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kkonċernati kollha mhux elenkati fil-paragrafu ta' hawn fuq ta' din is-sezzjoni (dawk l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati huma elenkati fl-Anness IB).

Il-Kumitat jirrakkomanda li dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq (anness IB) għandhom jiġu sospizi sakemm il-prodott mediċinali ma jkunx ikkunsidrat bħala kritiku mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti.

Għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali kkonċernat bħala kritiku, is-sospensjoni tista' tiġi differita fl-Istat(i) Membru/i rilevanti tal-UE għal perjodu li m'għandux jaqbeż 24 xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni. Jekk matul dan il-perjodu, l-Istat(i) Membru/i tal-UE ma

jikkunsidra(w)x prodott mediċinali bħala mhux aktar kritiku, għandha tapplika s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernata. Għal dawn il-prodotti mediċinali kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istati Membri tal-UE, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhom jissottomettu studju ta' bijoekwivalenza mwettaq fir-rigward tal-Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE fi żmien 12-il xahar wara d-Deciżjoni tal-Kummissjoni. Prodott mediċinali awtorizzat elenkat fl-Anness IB jista' jitqies bħala kritiku mill-Istat(i) Membru/i tal-UE fuq il-bażi tal-evalwazzjoni tal-ħtieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta jitqiesu d-disponibbiltà ta' prodott mediċinali alternattivi xierqa fl-Istat(i) Membru/i rispettiv(i) tal-UE u, kif ikun xieraq, in-natura tal-marda li trid tiġi kkurata.

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP f'Mejju 2022, l-MAHs AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva u Ratiopharm talbu eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP dwar ir-referenza tal-Artikolu 31 għal Synchron Research Services skont l-Artikolu 32(4) tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti li fihom torasemide affettwati tagħhom (jiġifieri Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, AbZ u Torasemide Teva Italia). Ir-raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tas-CHMP ġew sottomessi mill-MAHs fit-18 ta' Lulju 2022.

Diskussjoni tas-CHMP dwar ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid

Il-PRAC ikkunsidra r-raġunijiet dettaljati kif sottomessi mill-MAHs f'din il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid u d-*data* xjentifika sottostanti għal dawn ir-raġunijiet.

Is-CHMP tenna li s-sejbiet identifikati fir-rigward tad-*data* ġġenerata f'Synchron jirriflettu problemi wiesgħa li jikkonċernaw l-adeqgatezza tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* kollha ġġenerata f'Synchron. Is-CHMP sostna li ma jistax jeskludi lil hinn minn kwalunkwe dubju raġonevoli li ksur kritiku tal-PKT fis-sit affettwa l-istudji msemmija u huwa tal-fehma li l-istudji ma jistgħux jintużaw sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Barra minn hekk, is-CHMP tenna l-opinjoni tiegħu li n-nuqqas tal-identifikazzjoni ta' kwalunkwe sinjal ta' farmakoviġilanza ma jipprovdix serħan il-moħħ suffiċjenti sabiex issir konklużjoni dwar bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju fin-nuqqas tat-turija ta' bioekwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE minħabba li mhux jistgħu jidentifikaw tali sinjal.

Is-CHMP ikkunsidra li l-ġustifikazzjoni xjentifika pprovduta għan-nuqqas ta' analiżi mill-ġdid tal-kampjun (ISR) sostniet dan li ġej:

- Il-konverżjoni metabolika lura mhijiex kwistjoni għal torasemide minħabba li l-metaboliti ta' torasemide jidhru li huma stabbli u l-konverżjoni lura f'ġenitur waqt il-ħażna hija improbabbli. Barra minn hekk, minħabba differenza fil-piż molekulari, f'każ li l-metaboliti jiġu elwiti fl-istess ħin tal-mediċina ġenitur, dan ma jinterferix mad-detezzjoni ta' torasemide mid-detettur tal-ispektrometrija tal-massa tandem (MS/MS). Għall-istess raġuni, il-komedikazzjoni b'ibuprofen ma kinitx tinfluwenza r-riżultati, peress li għandha piż molekulari differenti. Barra minn hekk, id-*data* dwar l-istabbiltà fit-tul ma indikatx kwistjoni bil-possibbiltà ta' konverżjoni lura. Is-CHMP ikkunsidra li l-metodu bjoanalitiku huwa sensitiv biżżejjed biex ikun jista' jidentifika l-analit u l-istandard intern tiegħu mingħajr interferenza.
- Hija disponibbli *data* aċċettabbli dwar analiżi ripetuta (ibbażata fuq analiżi tal-kampjun tal-QC).
- Tqabbil tad-*data* farmakokinetika miksuba fl-istudju B034601 mad-*data* mil-letteratura wera li dawn kienu komparabbli.

- Is-CI ta' 90% osservat fl-istudju B034601 huwa sew fil-limiti ta' 80 - 125% u għalhekk il-probabbiltà ta' riżultat pożittiv falz minħabba problemi bl-ISR hija baxxa.

Għalhekk, filwaqt li ma hemm l-ebda *data* ISR disponibbli bl-użu tal-istess metodu bijoanalitiku fl-istess laboratorju, id-*data* pprovduta tappoġġja l-validità tal-metodu analitiku u riżultat pożittiv falz ta' dan l-istudju ta' bjoekwivalenza huwa meqjus improbabbli. Is-CHMP ikkunsidra n-nuqqas ta' *data* tal-ISR bħala ġġustifikat b'mod suffiċjenti f'konformità mal-punt 1.3 tal-mistoqsijiet u twegibiet tal-EMA dwar il-Farmakoloġija klinika u l-farmakokinetika.

Barra minn hekk, il-precizjoni u l-precizjoni ta' bejn it-testijiet u waqt it-testijiet ġew ittestjati fuq konċentrazzjonijiet ta' kampjuni ta' kontroll tal-kwalità ta' torasemide (QC) f'25, 250, 2500 u 6000 ng/ml waqt il-validazzjoni. Fil-prinċipju għall-konċentrazzjoni għolja ta' QC li tkun għadha kif ġiet miżjuda (jiġifieri 6000 ng/ml), l-istabbiltà kellha tintwera, madankollu d-*data* miksuba f'25, 250 u 2500 ng/ml titqies biżżejjed biex tappoġġja l-konkluzjoni dwar l-istabbiltà.

L-effett matrici ġie evalwat permezz ta' matrici minn 4 lottijiet/donaturi differenti. Filwaqt li ma ġiex applikat il-fattur tal-matrici normalizzat standard intern, il-linja gwida l-ġdida M10 tal-ICH dwar il-validazzjoni tal-metodu bijoanalitiku (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) ma tinkludix dan ir-rekwiżit. Għalhekk, is-CHMP qabel li l-effett matrici kien evalwat b'mod suffiċjenti.

Is-selettività ġiet ikkunsidrata li ntweriet f'kampjuni tal-plażma vojta pprocessati minn 6 sorsi differenti f'konformità mar-rekwiżiti tal-Linja Gwida tal-EMA dwar il-validazzjoni tal-metodu bijoanalitiku. Kampjuni emolizzati u/jew kampjuni lipomiċi ma ġewx evalwati, madankollu dan mhux rekwiżit f'dan il-każ.

Il-kampjuni tas-suġġett inkisbu f'tubi b'EDTA bħala antikoagulant. L-istess plażma umana EDTA intużat kemm għall-analiżi tal-kampjun tal-istudju kif ukoll għall-validazzjoni tal-metodu. Għalhekk, filwaqt li huwa nnotat li l-kontrojon ma ssemmiex (eż. K2 jew K3), IS-CHMP ikkunsidra li minn perspettiva analitika huwa improbabbli ħafna li l-użu ta' K2 minflok K3-EDTA (jew viċi versa) ikollu impatt fuq il-precizjoni u l-precizjoni, jew fuq l-istabbiltà ta' torasemide u għalhekk ma tqies li huwa meħtieġ l-ebda ttestjar addizzjonali antikoagulanti b'matrici.

Is-CHMP innota li twettqu l-esperimenti ta' stabbiltà li ġejjin: l-istabbiltà tat-temperatura tal-kamra, l-istabbiltà waqt il-proċess u l-istabbiltà tal-ħażna ta' kampjuni estratti fil-frigġ. Ir-riżultati wrew li torasemide kien stabbli għal mill-inqas tmienja u erbghin (48) siegħa matul l-ipprocessar tal-kampjun f'temperatura ambjentali u għalhekk jista' jiġi estrapolat li l-istabbiltà tibqa' f'temperaturi aktar kešhin. Ir-riżultati wrew ukoll li torasemide kien stabbli għal mill-inqas tmienja u erbghin (48) siegħa matul il-ħażna fil-frigġ. Abbażi ta' dan l-esperiment, l-istabbiltà tal-awtokampjunar hija kkunsidrata li ntweriet (l-istess temperatura bħal fil-frigġ). Ma sarx esperiment tal-istabbiltà tas-soluzzjoni ta' ħidma, madankollu, intużat soluzzjoni ta' ħidma ppreparata għaž-żieda tal-kampjuni ta' kalibrizzjoni u ta' kontroll tal-kwalità.

B'mod ġenerali, is-CHMP ikkonkluda li l-metodu analitiku tal-istudju B034601 huwa sensitiv, preciz u preciz biżżejjed għall-analiżi ta' torasemide fil-plażma.

Is-CHMP innota li l-MAHs ta' Torasemid AL u Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH u Stadapharm GmbH, rispettivament) kienu rreferew ukoll għall-istudju B034601 bħala evidenza alternattiva ta' bjoekwivalenza. Filwaqt li jitqies dan, il-kunsiderazzjonijiet ta' hawn fuq għall-istudju B034601 huma applikabbli wkoll għal dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

Is-CHMP innota wkoll li fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni inizjali ta' dawk il-prodotti mediċinali, it-twertiq ta' studju ulterjuri ta' bjoekwivalenza għall-qawwa ta' 5 mg kien ġie rrinunzjat, abbażi tal-lott ta' 10 mg użat fl-istudju ta' Synchron. L-istess lott ta' 10 mg intuża fl-istudju Synchron u fl-istudju B034601, għalhekk ir-riżultati tal-aħħar studju jistgħu jiġu estrapolati għall-qawwa ta' 5 mg.

Bħala konklużjoni, wara li vvaluta l-istudju alternattiv B034601, is-CHMP ikkunsidra li dan jappoġġa l-bijokwivalenza tal-prodotti li fihom it-torasemide Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL u Torasemid STADA għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE jew, għal prodotti ta' użu stabbilit sew, mal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika.

Is-CHMP innota wkoll ir-raġunijiet ulterjuri għal eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessi mill-MAHs u miġbura fil-qosor taħt il-punti 1 u 3 fis-sezzjoni ta' hawn fuq, madankollu, fid-dawl tan-natura mhux xjentifika tagħhom u l-konklużjoni ta' hawn fuq, dawk ma għadhomx rilevanti u għalhekk mhumiex diskussi hawnhekk.

Abbażi tat-totalità tad-*data* disponibbli, inkluż l-informazzjoni sottomessa waqt il-proċedura ta' valutazzjoni inizjali u r-raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid imressqa mill-MAHs, is-CHMP jirrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL u Torasemid STADA.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom il-partijiet kliniċi u/jew bjoanalitiċi tal-istudji ta' bijokwivalenza twettqu f'Synchron Research Services, organizzazzjoni ta' riċerka b'kuntratt (CRO) li tinsab f'Ahmedabad, Gujarat, l-Indja, sa mit-twaqqif tas-sit bl-isem Synchron Research Services.
- Is-CHMP irrieżamina d-*data* u l-informazzjoni disponibbli pprovduta bil-miktub u fi spjegazzjoni orali mill-MAHs u l-applikanti, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta minn Synchron Research Services. Is-CHMP ikkunsidra li Synchron Research Services ma pprovdta l-ebda informazzjoni ġdida li biddlet il-konklużjonijiet stabbiliti fin-notifiki għal din il-proċedura.
- Is-CHMP ikkunsidra wkoll ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessi mill-MAHs bil-miktub.
- Is-CHMP ikkonkluda li, għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq imsemmija f'anness IA, kien hemm *data* alternattiva sabiex tiġi stabbilita l-bijokwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew sabiex jintwera li s-sustanza attiva tal-prodott mediċinali kienet f'użu mediċinali stabbilit sew.
- Il-Kumitat ikkonkluda li d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq/applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mhumiex korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju mhuwiex meqjus favorevoli għal:
 - Prodotti mediċinali awtorizzati li għalihom giet ipprezentata *data* ta' bijokwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni iżda din tqieset bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijokwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew, għal prodotti ta' użu stabbiliti sew, mal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika, jew li għalih ma giet sottomessa l-ebda *data* ta' bijokwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni (anness IB);
 - L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom ma gietx sottomessa *data* ta' bijokwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni (anness IB).

Għaldaqstant, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jikkonkludi li:

- a. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom tkun giet stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE jew li għalihom intwera li s-sustanza attiva tal-prodott mediċinali kienet f'użu mediċinali stabbilit sew (anness IA) għandhom jinżammu, billi l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huwa meqjus favorevoli.
- b. Il-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE giet stabbilita għal Tiansan u tista' tkompli tiġi vvalutata mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti għal Arrox flimkien ma' u rosuvastatina/ezetimiba Alter elenkat fl-Anness IA.
- c. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom id-*data* ta' bijoeqwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma ġewx sottomessi jew tqiesu bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali/prodott mediċinali ta' referenza tal-UE msemmi fil-letteratura xjentifika (Anness IB) għandhom jiġu sospiżi, billi d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhumiex korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhuwiex meqjus favorevoli skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sabiex titneħħa s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, l-MAHS għandhom jipprovdu evidenza li ntweriet il-bijoeqwivalenza fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, abbażi ta' *data* rilevanti, skont ir-rekwiżiti tal-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE (eż. studju ta' bijoeqwivalenza mwettaq fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE) jew, meta applikabbli għal prodotti ta' użu stabbilit sew, il-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika.

Xi wħud minn dawn il-prodotti mediċinali awtorizzati jistgħu jiġu kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istati Membri individwali tal-UE dwar l-evalwazzjoni tal-ħtieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta tiġi kkunsidrata d-disponibbiltà ta' prodotti mediċinali alternattivi xierqa fl-Istat(i) Membru(i) rispettiv(i) tal-UE u, kif ikun xieraq, in-natura tal-marda li trid tiġi kkurata. Fejn, abbażi ta' dawn il-kriterji, l-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti tal-Istati Membri tal-UE jikkunsidraw li prodott mediċinali jkun kritiku, is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ikkonċernata(i) tista' tiġi differita bil-perjodu li għalih il-prodott mediċinali jiġi kkunsidrat bħala kritiku. Dan il-perjodu ta' differiment m'għandux jaqbeż l-24 xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni. Jekk matul dan il-perjodu l-Istat(i) Membru/i tal-UE jqis(u) li prodott mediċinali ma jkunx għadu kritiku, għandha tapplika s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ikkonċernata/i. Għal dawn il-prodotti mediċinali kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istat(i) Membru/i tal-UE, id-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jissottomettu studju ta' bijoeqwivalenza mwettaq fir-rigward tal-prodott mediċinali/prodott mediċinali ta' referenza tal-UE msemmi fil-letteratura xjentifika fi żmien 12-il xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

- d. L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom id-*data* ta' bijoeqwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma ġewx sottomessi jew tqiesu bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (anness IB) ma jissodisfawx il-kriterji għall-awtorizzazzjoni, billi d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhumiex korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhuwiex favorevoli skont l-Artikolu 26 tad-Direttiva 2001/83/KE.