

Anness II

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għar-rakkomandazzjonijiet għaż-
żamma u s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

L-Aġenzija Franċiża dwar il-prodotti mediċinali (ANSM) fid-19-23 ta' Mejju 2014 wettqet spezzjoni (referenza tal-ispezzjoni GCP-141001-FR) għand GVK Biosciences Private Limited, kumpless kummerċjali ta' Swarna Jayanthi, Ameerpet, Hyderabad 500 038, l-Indja. Għall-iskopijiet ta' dan ir-rapport, GVK Biosciences Private Limited/Clinogent minn hawnhekk 'il quddiem se tissejjaħ 'GVK Bio'.

Is-sejbiet li ġejjin kienu rrappurtati fir-rapport tal-ispezzjoni Franċiża datat 02 ta' Lulju 2014, li GVK Bio wiegħbu għalih fit-18 ta' Lulju 2014 u fir-rapport tal-ispezzjoni finali, li nħareġ fil-21 ta' Lulju 2014: ġew identifikati manipulazzjonijiet tad-data tal-elettrokardjogrammi (ECGs) f'kull wieħed mid-9 provi spezzjonati mill-ANSM. Dawn il-manipulazzjonijiet tad-data jixhtu dubji dwar l-awtenticità tar-rekords kliniċi l-oħra kollha ta' dawn id-disa' provi kliniċi. Għalhekk l-ANSM qisithom bħala mhux konformi mal-Prassi Klinika Tajba (PKT) u ma tqisux affidabbli sabiex jappoġġjaw l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAAs). Il-manipulazzjonijiet tad-data seħħew mill-anqas bejn Lulju 2008 u l-2013. In-natura sistematika tal-manipulazzjonijiet tal-ECGs, il-perjodu taż-żmien estiż li matulu seħħew u n-numru ta' membri tal-persunal involuti jissottolinjaw defiċjenzi serji fis-sistema tal-kwalità preżenti fil-klinika ta' GVK Bio f'Hyderabad. Huma juru wkoll nuqqas ta' taħriġ, għarfien u fehim dwar il-PKT mill-membri tal-persunal ta' GVK Bio, nuqqas ta' fehim min-naħa tagħhom tal-importanza tal-integrità tad-data u tal-konsegwenzi possibbli tal-atti tagħhom, kif ukoll nuqqas ta' harsa ġenerali tal-attivitajiet ta' prova klinika mill-investigaturi.

Il-gravità tad-defiċjenzi identifikati u n-nuqqas ta' konformità mal-PKT fil-klinika ta' GVK Bio f'Hyderabad iqajmu dubji dwar l-affidabbiltà tal-istudji mwettqa bejn l-2008 u l-2014 fis-sit spezzjonat, kif ukoll il-parti klinika tal-provi l-oħra kollha dwar il-bioekwivalenza li twettqu qabel l-2008.

Fl-4 ta' Awwissu 2014, il-Kummissjoni Ewropea bdiet riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. Is-CHMP ġie mitlub jivvaluta l-impatt potenzjali tas-sejbiet fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti awtorizzati fuq il-bażi tal-istudji dwar l-attivitajiet kliniċi li twettqu fis-sit tal-ispezzjoni. Il-prodotti mediċinali kkonċernati huma elenkati fl-Anness I.

Diskussjonijiet

Il-proċedura bdiet fil-25 ta' Settembru 2014. Waqt il-laqgħa plenarja tas-CHMP ta' Settembru 2014, is-CHMP adotta LoQ għas-CRO sabiex jikkjarifika jekk is-sejbiet għandhomx ikunu limitati għall-perjodu 2008-2014, għal provi kliniċi speċifiċi u/jew għal attivitajiet kliniċi speċifiċi fis-sit ta' Hyderabad.

Waqt il-laqgħa ta' Novembru 2014, wara s-sottomissjoni tat-tweġibiet minn GVK Biosciences kif ukoll l-għoti ta' informazzjoni relatata mal-kwistjoni quddiem is-CHMP fit-22 ta' Ottubru 2014, is-CHMP stabbilixxa li GVK Biosciences Pvt. Ltd. ma pprovdietx evidenza biex turi li l-problema kienet limitata għal perjodu taż-żmien speċifiku jew provi kliniċi speċifiċi jew individwi u attivitajiet kliniċi speċifiċi. Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-istudji kollha ta' bioekwivalenza dwar l-attivitajiet kliniċi mwettqa fis-sit ta' GVK Biosciences Pvt. Ltd. f'Hyderabad, l-Indja, minn mindu GVK Biosciences Pvt. Ltd. bdiet dawn l-attivitajiet fl-2004, mhumix ikkunsidrati bħala affidabbli sabiex jappoġġjaw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li jirrigwardaw. Is-CHMP għalhekk iddeċieda li jestendi l-ambitu tal-evalwazzjoni billi jinkludi wkoll studji mwettqa bejn l-2004 u l-2008. Kienet adottata lista ta' mistoqsijiet lill-MAHs sabiex dawn jiġu mitluba jissottomettu data sabiex jipprovaw il-bioekwivalenza għall-prodotti mediċinali tagħhom fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, kif xieraq.

Wara s-sottomissjoni tat-tweġibiet tal-MAHs, u filwaqt li ngħatat il-konsiderazzjoni dovuta lil kull tweġiba tal-MAHs, l-argumenti u d-data pprovduti kienu kklassifikati fi tliet kategoriji.

- Kategorija 1: L-ebda talba għal bijorinunzja jew data ġdida sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (apparti mill-istudji ta' BE mwettqa fis-sit ta' GVK Biosciences Hyderabad)
- Kategorija 2: Ippreżentata talba ġdida għal bijorinunzja
- Kategorija 3: Ippreżentat studju ġdid tal-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE

It-temi ta' hawn fuq kienu diskussi waqt il-laqgħa plenarja tas-CHMP ta' Diċembru 2014 li matulha s-CHMP approva l-klassifikazzjoni hawn fuq imsemmija.

Konsiderazzjonijiet għall-prodotti kollha evalwati fil-qafas ta' din il-proċedura

Fejn ma tiġix stabbilita l-bioekwivalenza, is-sigurtà u l-effikaċja ma jistgħux jiġu estrapolati mill-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE għall-prodott ġeneriku billi l-bijodisponibilità tas-sustanza attiva bejn iż-żewġ prodotti mediċinali tista' tvarja. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott tkun oġġla mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din twassal għal esponiment oġġla milli maħsub tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li jista' jwassal għal żieda fl-inċidenza jew fis-severità tal-effetti avversi. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott tkun aktar baxxa mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din twassal għal esponiment aktar baxx milli maħsub tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, dewmien jew saħansitra nuqqas ta' effikaċja terapewtika.

Meta jitqies dan ta' hawn fuq, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali meta ma tkunx stabbilita l-bioekwivalenza, mhuwiex pożittiv, billi ma jistax jiġi eskluż li jwassal għal kwistjonijiet ta' sigurtà/tollerabbiltà jew effikaċja.

Minbarra l-istudji ppreżentati, xi MAHs issottolinjaw li kienu twettqu xi verifiki u spezzjonijiet b'eżitu pożittiv fil-faċilità ta' GVK Biosciences Pvt. Ltd. f'Hyderabad, l-Indja, u argumentaw li, fid-dawl ta' dan, l-istudji ta' bioekwivalenza mwettqa fis-sit jistgħu jiġu invokati bħala suffiċjenti sabiex jappoġġjaw Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq. Madankollu, fid-dawl tan-natura, is-severità u l-firxa tas-sejbiet dwar PKT identifikati fl-ispezzjoni tal-ANSM f'Mejju 2014, dawn l-argumenti ma jurux li l-istudji msemmija huma affidabbli. Fil-fatt, kwalunkwe verifika u spezzjoni, inklużi dawk li saru fis-sit wara s-sejbiet dwar PKT mill-ispezzjoni tal-ANSM, ma jipprovdux serħan il-moħħ suffiċjenti billi setgħu ma sabux ksur serju tal-PKT, anki jekk kien preżenti. Għaldaqstant, is-CHMP ma jistax jeskludi lil hinn minn kwalunkwe dubju raġonevoli li ksur serju tal-PKT fis-sit affettwa l-istudji msemmija. Għalhekk is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-istudji ma jistgħux jintużaw sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Il-plawsibbiltà tar-riżultati u l-kontrolli tal-integrità tad-data mill-MAHs ma tqisux bħala suffiċjenti sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fuq il-bażi tal-istudji mwettqa fis-sit ta' GVK Bio-Hyderabad u għalhekk aċċettabbli bħala bażi għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Numru ta' MAHs argumentaw ukoll li d-data ta' farmakoviġilanza miġbura dwar il-prodotti mediċinali tagħhom ma indikat l-ebda problema, li setgħet tkun attribwita għan-nuqqas ta' bioekwivalenza, bħat-tnaqqis fl-effikaċja jew it-taħżin tas-sigurtà u t-tollerabbiltà. Madankollu, is-CHMP huwa tal-opinjoni li n-nuqqas tal-identifikazzjoni ta' kwalunkwe sinjal ta' farmakoviġilanza ma jipprovdux serħan il-moħħ suffiċjenti minħabba li mhuwiex stabbilit li l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza jistgħu jkunu ddisinjati sabiex jidentifikaw tali sinjal.

Xi MAHs ipprovdew riżultati minn data ta' bioekwivalenza li uċat Prodotti Mediċinali ta' Referenza mhux tal-UE. Skont l-artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE, trid tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-

rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE u għalhekk l-istudji hawn fuq imsemmija ma jistgħux jitqiesu bħala li jissodisfaw il-kriterji tal-artikolu 10.

Xi MAHs ipprezentaw data ta' bijoekwivalenza minn studju assoċjat ma' sejbiet kritiċi mhux solvuti dwar PKT. Is-CHMP ikkonkluda li s-sejbiet kritiċi dwar PKT ma kinux jippermettu li jintużaw dawn l-istudji sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Prodotti mediċinali tal-kategorija 1

Din il-kategorija tiġbor fiha prodotti li għalihom l-MAHs ma pprovdew l-ebda talba għal bijorinunzja jew studju ta' bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, iġġenerat xi mkien iehor għajr fil-faċilità ta' GVK Biosciences Pvt. Ltd. f'Hyderabad, l-Indja, jew fejn l-MAHs ma rrispondewx. Madankollu bosta MAHs ipprovdew dikjarazzjonijiet mħallta, kif deskritt fis-sezzjoni preċedenti, dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali. Dawn id-dikjarazzjonijiet kienu valutati bir-reqqa.

Bħala konklużjoni, fin-nuqqas ta' turija tal-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, is-CHMP ikkonkluda li l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali kkonċernat tal-kategorija 1 ma jistgħux jiġu stabbiliti, u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jitqies bħala pożittiv.

Prodotti mediċinali tal-kategorija 2

Din il-kategorija tiġbor fiha prodotti mediċinali li għalihom l-MAHs ipprovdew talba għal bijorinunzja (jiġifieri pretensjonijiet li jissodisfaw il-kriterji għal bijorinunzja bbażata fuq is-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Biofarmaceutiċi (BCS) kif deskritt fl-Appendiċi III tal-Linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98) sabiex jistabbilixxu l-bioekwivalenza ma' Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE.

Għall-prodotti tal-Anness IA li fihom Levetiracetam, Levocetirizine u Metoclopramide, is-CHMP iqis li t-talba għal bijorinunzja hija aċċettabbli. Il-bioekwivalenza għalhekk hija stabbilita u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti baqa' pożittiv. Is-CHMP għalhekk jirrakkomanda ċ-ċamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati.

Għall-prodotti mediċinali li jifdal fil-kategorija 2 (jiġifieri prodotti tal-Anness IB li fihom Donepezil), kienu mqajma l-kwistjonijiet li ġejjin li ma jippermettux l-istabbiliment tal-bioekwivalenza ma' Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE:

- L-assorbiment mill-kavità orali għal formulazzjoni li tinħall fil-ħalq ma jistax jiġi eskluż
- Differenzi fil-kompożizzjoni – il-prodott tat-test fih eċċipjenti importanti li jistgħu jaffettwaw il-profil farmakokinetiku tal-prodott mediċinali (assorbiment).

Fin-nuqqas tat-turija tal-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, is-sigurtà u l-effikaċja ta' dawn il-prodotti mediċinali ma jistgħux jiġu stabbiliti, u għalhekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jitqies bħala wiehed pożittiv. Is-CHMP għalhekk jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati.

Prodotti medicinali tal-kategorija 3

Din il-kategorija tiġbor fiha prodotti li għalihom l-MAHs ipprovdew data minn studji oħra ta' bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott medicinali ta' referenza tal-UE, għajr dak imwettaq fis-sit ta' GVK Biosciences Pvt. Ltd. f'Hyderabad, l-Indja.

Għall-prodotti medicinali li għejjin fil-kategorija 3 (prodotti tal-Anness IA li fihom Bendroflumetiazid Bosentan, Fexofenadine, Lansoprazole, Nebivolol u Venlafaxine), is-CHMP huwa tal-opinjoni li r-riżultati tal-provi pprovduti jistabbilixxu l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott medicinali ta' referenza tal-UE. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għal dawn il-prodotti medicinali għalhekk baqa' pożittiv. Is-CHMP għalhekk jirrakkomanda l-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq ikkonċernati.

Għall-prodotti medicinali li jifdal fil-kategorija 3 (prodotti tal-Anness IB li fihom Clindamycin, Esomeprazole, Phenoxymethylpenicillin, Trimetazidine), il-kwistjonijiet li ma jippermettux l-istabbiliment tal-bioekwivalenza ma' Prodott Mediciċinali ta' Referenza tal-UE jirrigwardaw:

- L-identità tal-prodott tat-test fl-istudju bil-prodott awtorizzat (imqiegħed fis-suq) mhijiex ċara.
- Ir-rapport sħiħ tal-istudju tal-bioekwivalenza huwa nieqes, kien ippreżentat biss sommarju fil-qosor tal-istudju.
- Il-prodott ta' referenza mhuwiex awtorizzat fl-UE.
- L-istudju tal-istat fiss għal prodott li jerġi l-medicina b'mod modifikat huwa nieqes.
- L-istudju ta' doża unika għal prodott li jerġi l-medicina b'mod modifikat huwa nieqes.
- Kien ippreżentat biss sommarju fil-qosor ta' studju pilota.
- Il-prodott tat-test kien skadut fiż-żmien tal-istudju.
- Ir-rapport bjoanalitiku sħiħ huwa nieqes.
- Mhix aċċettabbli bijorinunzja għal qawwa aktar baxxa, billi ma għiex ippreżentat tidwib komparattiv skont il-linja gwida għall-bioekwivalenza.

B'referenza għall-valutazzjoni, is-CHMP innota li l-prodotti medicinali li fihom Pravastatin kellhom jiġu eskluġi minn din il-proċedura bħala barra mill-ambitu tal-proċedura.

Bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Wara li kkunsidra r-rapport dwar l-ispezzjoni tal-ANSM, id-data disponibbli u l-argumenti kollha ppreżentati fit-tweġibiet tal-MAHs, is-CHMP fil-laqgħa plenarja tiegħu f'Jannar 2015 ikkonkluda li fin-nuqqas ta' turija tal-bioekwivalenza ma' Prodott Mediciċinali ta' Referenza tal-UE, l-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-prodott medicinali kkonċernat ma jistgħux jiġu stabbiliti.

Fil-fatt, fejn ma tiġix stabbilita l-bioekwivalenza, l-effikaċja, is-sigurtà u t-tollerabbiltà ma jistgħux jiġu estrapolati mill-prodott medicinali ta' referenza għall-prodott ġeneriku billi l-bijodisponibilità tas-sustanza attiva bejn iż-żewġ prodotti medicinali tista' tvarja. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott tkun oġġla mill-bijodisponibilità tal-prodott medicinali ta' referenza, din twassal għal esponiment oġġla milli maħsub tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li jista' jwassal għal żieda fl-inċidenza jew fis-severità tal-effetti avversi. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott tkun aktar baxxa mill-bijodisponibilità tal-prodott medicinali ta' referenza, din twassal għal esponiment aktar baxx milli maħsub tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, dewmien jew saħansitra nuqqas ta' effikaċja terapewtika. Fid-dawl ta' dawn l-inċertezzi u t-tħassib potenzjali konsegwenti dwar l-effikaċja, is-sigurtà

u t-tollerabbiltà, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati mhuwiex pożittiv.

Il-konklużjonijiet li ġejjin għalhekk kienu adottati mis-CHMP abbaġi tal-valutazzjoni tat-tweġibiet tal-MAHs u wara li kkunsidra kif dovut l-argumenti kollha ppreżentati mill-MAHs:

- Għall-prodotti mediċinali (Anness IA) li għalihom kienu ppreżentati, valutati u kkunsidrati bħala pożittivi mis-CHMP studji oħra ta' bijoekwivalenza għajr dak/dawk imwettaq/imwettqa fis-sit ta' GVK Biosciences Hyderabad jew affermazzjonijiet li l-prodotti mediċinali jissodisfaw il-kriterji għal bijorinunzja bbażata fuq is-Sistema ta' Klassifikazzjoni tal-Biofarmaceutiċi (BCS) kif deskritta fl-Appendiċi III tal-Linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bioekwivalenza (CPMP/EWP/QWP/1401/98) (jiġifieri prodotti mediċinali li fihom Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadine, Lansoprazole, Levetiracetam, Levocetirizine, Metoclopramide, Nebivolol u Venlafaxine), is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bioekwivalenza kienet stabbilita.

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti tal-Anness IA baqa' pożittiv u s-CHMP għalhekk jirrakkomanda l-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati.

- Rigward il-prodotti mediċinali (Anness IB) li għalihom id-data ta' bijoekwivalenza ma kinitx ippreżentata jew ma kinitx ikkunsidrata bħala suffiċjenti mis-CHMP sabiex tappoġġja bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bioekwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza awtorizzat tal-UE ma kinitx stabbilita u għalhekk ikkonkluda li d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mhuwiex korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati mhuwiex pożittiv skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.

Il-Kumitat għalhekk jirrakkomanda li dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq (Anness IB) għandhom jiġu sospiżi sakemm il-prodott mediċinali ma jkunx ikkunsidrat bħala kritiku mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti. Għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali kkunsidrat bħala kritiku, is-sospensjoni tista' tiġi differita fl-Istat(i) Membru/i rilevanti għal perjodu li m'għandux jaqbeż erbgha u għoxrin xahar mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni. Jekk matul dan il-perjodu, l-Istat(i) Membru/i ma jikkunsidra(w)x prodott mediċinali aktar bħala kritiku, għandha tapplika s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernata.

Għal dawn il-prodotti mediċinali kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istati Membri, id-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jippreżentaw studju ta' bijoekwivalenza mwettaq fir-rigward tal-Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE fi żmien 12-il xahar wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

Prodott mediċinali elenkat fl-Anness IB jista' jitqies bħala kritiku mill-Istat(i) Membru/i fuq il-bażi tal-evalwazzjoni tal-ħtieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta jitqiesu d-disponibbiltà ta' prodotti mediċinali alternattivi xierqa fl-Istat(i) Membru/i rispettiv(i) u, kif ikun xieraq, in-natura tal-marda li trid tiġi kkurata.

Għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rakkomandati għas-sospensjoni, is-CHMP ikkonkluda li s-sospensjoni tista' titneħħa meta tiġi stabbilita l-bioekwivalenza ma' Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE abbaġi ta' studju ta' bijoekwivalenza mwettaq fir-rigward tal-Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE.

Proċedura ta' rieċaminazzjoni

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP matul il-laqgħa tas-CHMP ta' Jannar 2015, kienu riċevuti talbiet għal rieċaminazzjoni mill-MAHs li ġejjin:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma u Labesfal Genéricos (għal Alendronate);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG, u Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (għal Irbesartan hydrochlorothiazide u Irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd u betapharm Arzneimittel GmbH (għal Dipyridamole u Levetiracetam);
4. Neo Balkanika (għal Nebivolol);
5. Genericon Pharma Austria (għal Nebivolol).

B'appoġġ għat-talba tagħhom għal rieċaminazzjoni, l-MAHs ipprezentaw raġunijiet sabiex jargumentaw li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti tagħhom soġġetti għal sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huwa pożittiv. Ir-raġunijiet ipprezentati kienu kkunsidrati u valutati mis-CHMP.

Il-konkluzjonijiet tas-CHMP dwar il-punti mqajma fir-raġunijiet tal-MAH huma mogħtija hawn taħt.

- **Talba għal rieċaminazzjoni għal Alendronate:**

L-importanza tat-terapija b'alendronate għall-pazjenti: L-MAHs jargumentaw dwar l-importanza tat-terapija b'alendronate għall-pazjenti u d-disponibbiltà kontinwa tal-medicina sabiex tissalvagwardja s-saħħa pubblika.

Huwa rikonoxxut li alendronate għandu post importanti fil-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawza. Madankollu, il-preskrizzjoni tal-MAS sospiżi tista' tiġi rrapportata għal medicini ġeneriċi oħra jew il-medicina tal-marka. Barra minn hekk, saret referenza għall-opinjoni tas-CHMP li fiha jingħad li Stati Membri individwali jistgħu jqisu prodotti medicinali bħala kritiċi abbażi tal-evalwazzjoni tal-ħtieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta jitqiesu d-disponibbiltà ta' prodotti medicinali alternattivi xierqa fl-Istat(i) Membru/i rispettiv(i) 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 jqisu li prodott medicinali jkun kritiku, is-suspensjoni tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ikkonċernata/i tista' tiġi differita bil-perjodu li għalih il-prodott medicinali jkun ikkunsidrat bħala kritiku (perjodu li m'għandux jaqbeż erbgħa u għoxrin xahar mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni).

Is-CHMP iħoss li dan l-argument ma jissostitwix il-ħtieġa li tiġi stabbilita l-bijoequivalenza ma' prodott medicinali ta' referenza tal-UE sabiex wieħed ikun jista' jikkonkludi dwar il-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti medicinali kkonċernati.

Mhux il-fażijiet kollha tal-istudju mwettaq għand GVK Bio: Għas-sottomissjoni oriġinali, l-MAH wettaq studju ta' bijoequivalenza li qabbel il-prodott tat-test tiegħu Alendronate Sodium 70 mg Pilloli mal-prodott medicinali tal-marka Ewropea, Fosamax 70 mg pilloli, f'irġiel adulti b'saħħithom, saġma. Il-fażi klinika twettqet għand GVK Bio; il-fażijiet bjoanalitiċi, farmakokinetiċi u statistiċi tal-istudju twettqu minn CRO oħra.

Kienu identifikati sejbiet serji fis-sit kliniku fejn twettaq l-istudju, u minhabba s-serjetà tad-defiċjenzi identifikati, id-data miksuba fis-sit kliniku mhijiex ikkunsidrata bħala affidabbli mis-CHMP. Għalhekk is-CHMP iħoss li l-analiżi tal-kampjuni tal-plażma għand CRO oħra ma tistax idawwar il-fatt li d-data ġġenerata mhijiex affidabbli.

Is-CHMP iħoss li l-argument ipprezentat mill-MAHs hawn fuq ma jissostitwix il-ħtieġa li tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE sabiex wieħed ikun jista' jikkonkludi dwar il-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati u għalhekk għandu jiġi rifjutat.

Sottomissjoni ta' data xjentifika ġdida: L-MAHs infurmaw lis-CHMP li kienu bdew attivitajiet għal studju ġdid ta' bijoeqwivalenza. L-informazzjoni kienet innotata, iżda billi ma kienet ipprezentata l-ebda data ta' dan l-istudju ta' bijoeqwivalenza fi f'dan il-proċedura skont l-artikolu 31, huwa ma ġiex ikkunsidrat fl-evalwazzjoni.

Għalhekk l-MAH xorta jrid jistabbilixxi l-bijoeqwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE sabiex wieħed ikun jista' jikkonkludi dwar il-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali.

L-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq: L-MAH jargumenta dwar l-esperjenza twila ta' kważi seba' snin ta' wara t-tqegħid fis-suq għall-formulazzjonijiet li fihom l-aċidu Alendroniku.

Is-CHMP innota li d-data ta' farmakoviġilanza rrapportata lill-awtoritajiet kompetenti ma indikat l-ebda problema li setgħet tiġi attribwita għan-nuqqas ta' bijoeqwivalenza, bħat-tnaqqis fl-effikaċja jew it-taħżin fis-sigurtà u t-tollerabbiltà. Madankollu, is-CHMP iħoss li l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza jista' jkun li ma kinux kapaċi jidentifikaw sinjal fir-rigward tal-effikaċja jew is-sigurtà u t-tollerabbiltà, u n-nuqqas ta' kwalunkwe sinjal ta' farmakoviġilanza ma joffrix riassigurazzjoni suffiċjenti biex wieħed jikkonkludi dwar bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju fin-nuqqas tat-turija ta' bijoeqwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Fl-aħħar nett, huwa nnotat li l-bijoeqwivalenza għal prodott ġeneriku għandha tiġi pprovata skont il-kriterji pprezentati fl-artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE u l-Linja gwida dwar l-investigazzjoni tal-bijoeqwivalenza.

Għar-raġunijiet ta' hawn fuq, in-nuqqas ta' prova tal-bijoeqwivalenza ma jistax jiġi sostitwit b'data mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

- **Talba għal rieċaminazzjoni għal Irbesartan u Irbesartan hydrochlorothiazide:**

BE stabbilita fir-rigward ta' RMP mhux tal-UE għal Irbesartan: Għad-dossier tal-MA tal-UE għal Irbesartan 75, 150 u 300 mg pilloli, twettaq l-istudju ta' bijoeqwivalenza li ġej: studju ta' bijoeqwivalenza għal Irbesartan Pilloli miksiġin b'rita li uża l-qawwa ta' 300mg kontra l-prodott ta' referenza tal-UE, APROVEL 300 mg Pilloli miksiġin b'rita. Sussegwentement, għas-sottomissjoni tad-dossier ġeneriku Awstraljan (AU), sar studju ta' bijoeqwivalenza li uża Irbesartan Pilloli miksiġin b'rita 300 mg kontra l-prodott ta' referenza tal-AU, AVAPRO 300 mg Pilloli miksiġin b'rita, miksub mis-suq Awstraljan.

L-MAH isostni li d-data miksuba fl-istudju tal-AU għadha applikabbli għall-UE. Barra minn hekk, l-MAH isostni li fl-artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE hemm 'lok għall-interpretazzjoni', u ma jissemmiex speċifikament li jrid jintuża prodott ta' referenza tal-UE. Skont l-MAH, dan jissemma biss fil-Linja gwida dwar l-Investigazzjoni tal-Bijoeqwivalenza. Fl-aħħar nett, l-MAH isostni li r-ripetizzjoni tal-istudju ta' bijoeqwivalenza twassal biex tikkonferma dak li l-MAH diġà jaf, jiġifieri li l-prodott Irbesartan tat-test huwa bijoeqivalenti mal-prodott ta' referenza tal-UE. La dak huwa l-każ, il-voluntiera jkunu esposti bla bżonn għal prodott mediċinali mingħajr ħtieġa ċara, li mhuwiex aċċettabbli minn perspettiva etika.

Għall-prodotti ġeneriċi awtorizzati skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, l-istabbiliment tal-bijoeqwivalenza fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza huwa rekwiżit. Dan il-prodott mediċinali ta' referenza jrid ikun awtorizzat fl-UE skont il-proċeduri tal-UE deskritti fl-Artikolu 6 u skont ir-rekwiżiti tal-UE definiti fl-Artikolu 8 tal-imsemmija Direttiva.

Mingħajr preġudizzju għar-rewiżit ta' hawn fuq, is-CHMP irreveđa l-argumentazzjoni tal-MAHs u minn perspettiva xjentifika qies li bid-data pprovduta mhuwiex stabbilit li l-prodotti mediċinali ta' referenza kemm tal-AU kif ukoll tal-UE huma identiċi (eż. is-siti tal-manifattura mhuwiex magħrufa, l-għamliet kwantitattivi mhuwiex magħrufa).

L-istudju pprovdut ma jistabbilix il-bijoeqwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza awtorizzat fl-UE. Bħala konklużjoni, is-CHMP iħoss li d-data ppreżentata mill-MAHs mhijiex adatta sabiex tappoġġja l-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali.

BE stabbilita fir-rigward ta' RMP mhux tal-UE għal Irbesartan hydrochlorothiazide: Għad-dossier tal-MA tal-UE għal Irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg, 300 mg/12.5 mg u 300 mg/25 mg, twettaq l-istudju ta' bijoeqwivalenza li ġej: studju ta' bijoeqwivalenza għal Irbesartan + Hydrochlorothiazide Pilloli miksijin b'rita li uża l-qawwa ta' 300/25mg kontra l-prodott ta' referenza tal-UE, COAPROVEL 300/25mg Pilloli miksijin b'rita. Sussegwentement, għas-sottomissjoni tad-dossier tal-prodott ġeneriku tal-AU, twettaq studju ta' bijoeqwivalenza li uża Irbesartan Hydrochlorothiazide Pilloli miksijin b'rita 300mg/25 mg ta' Alembic kontra l-prodott ta' referenza tal-AU, AVAPRO HCT 300mg Pilloli miksijin b'rita, miksub mis-suq Awstraljan.

Fuq il-bażi tal-istess argumentazzjoni kif deskritta aktar 'il fuq għal Irbesartan, l-MAH isostni li d-data miksuba fl-istudju tal-AU għadha applikabbli fl-UE. Wara li kkunsidra l-argumentazzjoni tal-MAHs, is-CHMP jikkonferma l-opinjoni tiegħu u jikkonkludi li d-data ppreżentata mill-MAHs mhijiex adatta sabiex tappoġġja l-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali.

- **Talba ta' rieżaminazzjoni għal Levetiracetam u Dipyridamole**

data xjentifika ġdida: L-MAHs ippreżentaw talba għal bijorinunzja għal levetiracetam u studju ta' bijoeqwivalenza ġdid għal dipyridamole. L-MAHs ma ppreżentawx id-data xjentifika hawn fuq imsemmija qabel l-adozzjoni tal-opinjoni inizjali.

Kif iddikjarat fl-Artikolu 62(1) paragrafu 4 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u l-Artikolu 32(4) paragrafu 3 tad-Direttiva 2001/83/KE, *"il-proċedura ta' rieżaminazzjoni għandha tirrelata biss ma' punti mill-opinjoni identifikati inizjalment mill-applikant u jistgħu jkunu bbażati biss fuq id-data xjentifika disponibbli meta l-Kumitat adotta l-opinjoni inizjali."* Għalhekk din id-data xjentifika ma tistax titqies matul il-proċedura ta' rieżaminazzjoni.

Storja ta' spezzjonijiet u verifiki pożittiva tas-sit ta' GVK Bio Hyderabad: L-MAHs jargumentaw li fuq il-bażi tal-fatt li verifika tal-PKT mill-MHRA, ta' studju mwettaq fis-sit, naqas milli jidentifika xi ksur kritiku jew maġġuri tal-PKT, il-konklużjonijiet tas-CHMP li l-istudji mwettqa fil-faċilità ta' GVK Bio ma jistgħux jintużaw sabiex tintwera l-bijoeqwivalenza, ma jistgħux ikunu ġustifikati. L-MAHs isostnu wkoll li huma jinnotaw l-opinjoni rigward il-verifiki tal-PKT imwettqa mill-klijenti ta' GVK Bio (jiġifieri li timplika li dawn il-verifiki kienu substandard billi ma identifikaw l-ebda ksur serju tal-PKT fil-faċilità ta' GVK Bio). L-MAHs jargumentaw li din il-ġeneralizzazzjoni tista' tkun iġġustifikata biss jekk tiġi pprovduta evidenza li verifiki individwali ma twettqux skont l-istandard xieraq, u li ma ġiet ipprovduta l-ebda evidenza bħal din.

Is-CHMP jirrikonoxxi li twettqu numru ta' verifiki minn klijenti ta' GVK u spezzjonijiet mill-awtoritajiet kompetenti fis-sit ta' GVK Bio-Hyderabad fuq perjodu twil mingħajr ma kienu identifikati sejbiet kritiċi. Madankollu s-CHMP iħoss li s-sejbiet mill-ANSM fl-2014 kienu serji f'termini tal-impatt fuq l-integrità tal-istudji.

Ir-riżultati u l-kontrolli tal-integrità tad-data mill-MAHs ma tqisux bħala suffiċjenti biex idawru s-sejbiet tal-ispezzjoni tal-ANSM fis-sit ta' GVK Bio-Hyderabad.

Barra minn hekk, l-ispezzjonijiet mill-awtoritajiet regolatorji jsegwu proċess ta' kampjunar li fih partijiet speċifiċi ta' attività partikolari jiġu eżaminati fid-dettall sabiex jiġi stabbilit jekk it-tweqq

tagħha jikkonformax mal-linji gwida u r-regolamenti rilevanti kollha. Dan ifisser li eżitu pożittiv fi spezzjoni partikolari ma jistax jitqies bħala garanzija li l-proċessi kollha jitwettqu sewwa u huma konformi ma' PKT. Ma jippermettix lanqas li s-sejbiet ta' spezzjoni preċedenti jiġu injorati.

Fl-aħħar nett, is-CHMP stabbilixxa li GVK Bio ma pprovdietx evidenza biex turi li l-problema kienet limitata għal perjodu ta' żmien speċifiku jew provi kliniċi speċifiċi jew individwi u attivitajiet kliniċi speċifiċi. Is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-istudji kollha ta' bijoekwivalenza bl-attivitajiet kliniċi mwettqa fis-sit ta' GVK Bio f'Hyderabad, l-Indja, minn mindu GVK Bio bdiet dawn l-attivitajiet fl-2004 mhumiex ikkunsidrati bħala affidabbli biex jappoġġjaw il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li jirrigwardaw.

Is-CHMP għalhekk jikkonferma li ma jistax jiġi eskluż lil hinn minn kwalunkwe dubju raġonevoli li ksur kritiku tal-PKT fis-sit ma affettwax l-integrità tad-data xjentifika ta' studji ta' bijoekwivalenza oħra mwettqa fis-sit, u li l-istudji għalhekk baqgħu mhux affidabbli. Is-CHMP huwa tal-opinjoni li dawn l-istudji ma jistgħux jintużaw biex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE u għalhekk sabiex jappoġġjaw awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġenerika.

- **Talba għal rieċaminazzjoni għal Nebivolol Neo-Balkanika:**

L-MAH sostna li ma kienx irċieva n-notifika uffiċjali tal-inklużjoni tal-prodott fil-proċedura ta' Riferiment skont l-Artikolu 31. Għalhekk l-informazzjoni ppreżentata fl-istudju tar-rieċaminazzjoni kienet ikkunsidrata sabiex jiġu salvagwardjati d-drittijiet tad-difiża tal-kumpanija.

Neo-Balkanika ppreżenta l-istudju ta' bijoekwivalenza (PK-05-035) li diġà kien ġie ppreżentat matul il-proċedura ta' riferiment b'appoġġ għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Nebivolol 5 mg pilloli, bl-istess għamla kwalitattiva u kwantitattiva u l-istess manifatturi. Is-CHMP kien diġà vvaluta dan l-istudju u kkonkluda li jista' jitqies bħala prova aċċettabbli tal-bioekwivalenza u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rispettivi jista' jitqies bħala pożittiv.

Bħala konklużjoni, il-bioekwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza awtorizzat tal-UE hija kkonfermata u għalhekk jista' jiġi konkluż li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Nebivolol / Neo Balkanika huwa pożittiv.

- **Talba għal rieċaminazzjoni għal Nebivolol Genericon Pharma Austria**

L-MAH ippreżenta studju ta' bijoekwivalenza għal Nebivolol matul il-kors tar-rieċaminazzjoni. L-MAH ma eżerċitax id-dritt li jippreżenta d-data xjentifika hawn fuq imsemmija għall-valutazzjoni qabel l-adozzjoni tal-opinjoni inizjali.

Kif iddikjarat fl-Artikolu 62(1) paragrafu 4 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u l-Artikolu 32(4) paragrafu 3 tad-Direttiva 2001/83/KE, *"il-proċedura ta' rieċaminazzjoni għandha tirrelata biss ma' punti mill-opinjoni identifikati inizjalment mill-applikant u jistgħu jkun bbażati biss fuq id-data xjentifika disponibbli meta l-Kumitat adotta l-opinjoni inizjali."* Għalhekk din id-data xjentifika ma tistax titqies matul il-proċedura ta' rieċaminazzjoni.

- **Konklużjoni ġenerali tar-rieċaminazzjoni**

Fuq il-bażi tat-totalità tad-data disponibbli, inkluża l-informazzjoni ppreżentata matul il-proċedura ta' valutazzjoni originali u r-raġunijiet dettaljati għar-rieċaminazzjoni ppreżentati mill-MAHs, is-CHMP:

- Ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Nebivolol/Neo Balkanika huwa pożittiv, għalhekk Nebivolol/Neo Balkanika huwa inkluż fil-lista ta' prodotti mediċinali rakkomandati għaċ-ġamma tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq;

- Ikkonferma r-rakkomandazzjoni preċedenti tiegħu li jiġu sospiċi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom ma kinitx stabbilita l-bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali kkonċernati mill-proċedura ta' GVK Bio;
- Il-Kumitat ivvaluta d-data u l-informazzjoni kollha disponibbli pprovduta mill-MAHs, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta minn GVK Bio;
- Il-Kumitat qies ir-raġunijiet għar-rieżaminazzjoni pprovduti mill-MAHs bil-miktub;
- Il-Kumitat ikkonkluda skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE li d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mhumie x korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju mhuw iex pożittiv għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li għalihom id-data ta' bijoekwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma kinux ippreżentati jew kienu kkunsidrati bħala mhux suffiċjenti mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (Anness IB);
- Għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali tal-Anness IA li fihom Bendroflumetiazid, Bosentan, Fexofenadine, Lansoprazole, Levetiracetam, Levocetirizine, Metoclopramide, Nebivolol u Venlafaxine, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju huwa pożittiv fl-indikazzjonijiet approvati.

Għalhekk, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jirrakkomanda:

- a. Li jiġu sospiċi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom id-data ta' bijoekwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma kinux ippreżentati jew tqiesu bħala mhux suffiċjenti mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (Anness IB), billi d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhumie x korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhuw iex pożittiv skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.

Il-kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq, kif applikabbli, hija stabbilita fl-Anness III.

Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda b'kunsens is-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness IB.

Xi wħud minn dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jkunu kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istati Membri individwali fuq l-evalwazzjoni tal-ħtieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta jitqiesu d-disponibbiltà ta' prodotti mediċinali alternattivi xierqa fl-Istat(i) Membru/i rispettiv(i) u, kif ikun xieraq, in-natura tal-marda li trid tiġi kkurata.

Fejn, fuq il-bażi ta' dawn il-kriterji, l-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti tal-Istati Membri jqisu 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 jkun ikkunsidrat bħala kritiku. Dan il-perjodu ta' differiment m'għandux jaqbeż erbgħa u għoxrin xahar mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni. Jekk matul dan il-perjodu l-Istat(i) Membru/i jqis(u) li prodott mediċinali ma jkunx għadu kritiku, għandha tapplika s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ikkonċernata/i.

Għal dawk il-prodotti mediċinali kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istat(i) Membru/i, id-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhom jippreżentaw studju ta' bijoekwivalenza mwettaq fir-rigward tal-Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE fi żmien 12-il xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

- b. Li jinżammu l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom tkun giet stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (Anness IA) billi l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huwa pożittiv.