

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

L-Aġenzija Spanjola tal-Mediċini u l-Apparati Mediċi (AEMPS) wettqet spezzjoni mill-bogħod tal-PKT tal-faċilitajiet ta' bijoekwivalenza (BE) fi Synapse Labs Pvt. Ltd. (minn hawn 'il quddiem issir referenza għaliha bħala Synapse), organizzazzjoni ta' riċerka bil-kuntratt (CRO) li tinsab fi Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (l-Indja) u Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, l-Indja).

Is-sejbiet irrapportati matul l-ispezzjoni jixhtu dubji serji dwar il-validità u l-affidabbiltà tad-*data* tal-istudji ta' BE (il-parti klinika u bijoanalitika) imwettqa fis-CRO. L-ispezzjoni eżaminat l-istudji matul il-perjodu bejn l-2009 u l-2019 u s-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità (QMS) ta' Synapse matul il-perjodu bejn l-2009 u l-2022. Ġew identifikati ħames (5) sejbiet kritiċi (CF) u sejba ewlenija waħda (1):

- Is-CRO naqset milli turi l-adekwatezza tas-Sistemi Kompjuterizzati/Bioanalizi u Ġestjoni tad-*Data* biex tiżgura l-integrità tad-*data* bijoanalitika u klinika. B'mod ġenerali, sal-2023, is-CRO ma kellhiex miżuri robusti tal-QMS, proċeduri u kontrolli fuq l-integrità tad-*data* tad-*data* ġġenerata (4 CF).
- Ġew osservati anomaliji farmakokinetiċi sinifikanti f'aktar minn 20 studju li saru mill-2013 sal-2018 (jiġifieri pari multipli ta' individwi bi profili ta' konċentrazzjoni tal-ħin fil-plażma li jikkoinċidu). Dan il-fatt, fin-nuqqas ta' ġustifikazzjoni aċċettabbli oħra jitqies bħala koerenti mad-duplikazzjoni tal-profilu (1 CF).
- Id-dokumentazzjoni tas-sors għal riċerka klinika u bijoanalitika ma gietx stabbilita b'mod ċar u inekwivoku (sejba ewlenija 1).
- Is-CRO rrikonoxxiet il-biċċa l-kbira tas-sejbiet identifikati. Ma ġie rrapportat l-ebda nuqqas ta' qbil jew żball fattwali kbir. Is-CRO naqset milli teskludi l-possibiltà ta' rappreżentanza ħażina intenzjonata tad-*data*, li hija kkunsidrata wkoll li potenzjalment tikkomprometti l-QMS tas-CRO u l-investigazzjonijiet imwettqa mis-CRO b'riżultat tal-ispezzjoni.

Minħabba n-natura trażversali u sistematika tas-sejbiet osservati matul diversi snin, li fihom giet kompromessa wkoll il-QMS, dawk huma kkunsidrati li għandhom impatt dirett fuq il-konformità tal-PKT u l-affidabbiltà tad-*data*, li jixhet dubji serji dwar l-aċċettabbiltà kemm tad-*data* analitika kif ukoll dik klinika ġġenerata minn Synapse.

Fis-27 ta' Ġunju 2023, Spanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lis-CHMP jivvaluta l-impatt ta' dan it-tħassib fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li ġew awtorizzati mill-Istati Membri abbażi tal-provi mwettqa fil-faċilitajiet ta' Synapse, kif ukoll għall-proċeduri pendenti, u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Is-severità u l-firxa tas-sejbiet identifikati wara l-ispezzjoni mwettqa mill-AEMPS f'Novembru 2020 u 2022 fir-rigward tad-*data* ġġenerata f'Synapse, indikaw li s-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità kienet kompromessa u tefgħu dubji serji fuq il-validità u l-affidabbiltà tad-*data* tal-istudji ta' BE (il-parti klinika u bijoanalitika) imwettqa fis-CRO.

Sabiex jintwera bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) u l-applikanti tal-prodotti kkonċernati minn din il-proċedura ġew mistiedna jikkumentaw dwar l-impatt tat-tħassib serju mqajjem fir-rigward tal-adekwatezza tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* ġġenerata f'Synapse fuq l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq jew l-applikazzjoni(jiet) tagħhom u jipprovdu evidenza

ta' bijoekwivalenza (eż. provi ta' bijoekwivalenza) bil-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE bl-użu ta' *data* alternattiva.

L-applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali ġeneriċi, jiġifieri skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, huma meħtieġa sabiex tintwera l-bijoekwivalenza. L-iskop li tiġi stabbilita bijoekwivalenza huwa biex tintwera l-ekwivalenza fil-kwalità tal-prodotti farmaċewtiċi bijoloġiċi bejn il-prodott mediċinali ġeneriku u prodott mediċinali ta' referenza sabiex ikunu jistgħu jiġu konnessi t-testijiet prekliniċi u l-provi kliniċi assoċjati mal-prodott mediċinali ta' referenza. Huma aċċettati biss il-prodotti mediċinali ta' referenza awtorizzati skont l-Artikolu 6 ta' din id-Direttiva u f'konformità mad-dispożizzjonijiet tal-Artikolu 8 tal-istess Direttiva.

Meta ma tiġix stabbilita l-bijoekwivalenza, 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 aċċettabbli definiti minn qabel. 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, il-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza tista' tirriżulta f'esponiment oġġla tal-pazienti għas-sustanza attiva minn dak maħsub, 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, il-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza tista' tirriżulta f'esponiment aktar baxx għas-sustanza attiva minn dak maħsub, li potenzjalment iwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, dewmien jew saħansitra nuqqas ta' effett terapewtiku.

F'applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali ibridi, jiġifieri skont l-Artikolu 10(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, u għal prodotti mediċinali ta' użu stabbilit sew, jiġifieri skont l-Artikolu 10a tad-Direttiva 2001/83/KE, il-ħtieġa ta' studji ta' bijoekwivalenza hija ddeterminata fuq bażi ta' każ b'każ. Madankollu, meta tqies li kien fundamentali li tintwera ekwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE jew mal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika ppreżentata sabiex tippermetti li jiġu konnessi t-testijiet prekliniċi u l-provi kliniċi assoċjati mal-prodott mediċinali ta' referenza jew il-letteratura xjentifika ppreżentata, japplikaw l-istess prinċipji. Fin-nuqqas ta' *data* affidabbli li turi l-bijoekwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew, għal prodotti ta' użu stabbilit sew, mal-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika, 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'Synapse biex tintwera l-bijoekwivalenza ma setax jiġi kkunsidrat bħala pożittiv, peress li l-possibbiltà ta' kwistjonijiet ta' sigurtà/tollerabbiltà jew effikaċja ma tistax tiġi eskluża.

Is-CHMP ma jistax jeskludi mingħajr dubju raġonevoli li l-ksur kritiku tal-PKT fis-sit affettwa l-validità u l-affidabbiltà ta' dawn l-istudji u huwa tal-opinjoni li l-istudji ma jistgħux jiġu invokati biex tiġi stabbilita l-bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Għalkemm huwa rikonoxxut li l-awditu jew l-ispezzjonijiet imwettqa fil-passat f'Synapse setgħu kellhom riżultati pożittivi, in-nuqqas ta' sejbiet ma jiggarrantix li d-*data* ma ġietx affettwata peress li l-ksur tal-PKT seta' ma ġiex identifikat anke jekk kien preżenti. Is-sejbiet identifikati fir-rigward tad-*data* ġġenerata f'Synapse huma kkunsidrati li jirriflettu problemi usa' dwar l-adekwatezza tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* kollha ġġenerata f'Synapse u ma jista' jintuża l-ebda rieżami jew awditu ta' *data* mhux affidabbli biex jiġi indirizzat it-tħassib. Għaldaqstant, huwa kkunsidrat li dawk l-argumenti ma jurux li dawn l-istudji huma affidabbli.

Barra minn hekk, is-CHMP huwa tal-opinjoni li n-nuqqas tal-identifikazzjoni ta' kwalunkwe sinjal ta' farmakovigilanza ma jipprovdix biżżejjed riassigurazzjoni minħabba li mhuwiex stabbilit li l-attivitajiet ta' farmakovigilanza jistgħu jkunu ddisinjati biex jidentifikaw tali sinjal. Aktar importanti minn hekk, l-attivitajiet ta' farmakovigilanza ma jistgħux jissostitwixxu t-turija tal-bijoekwivalenza.

Ġew ipprovduti riżultati ta' studji ta' bijoekwivalenza bi prodotti ta' referenza mhux tal-UE. Prodotti mediċinali mhux tal-UE ma jissodisfawx id-definizzjoni ta' "prodott mediċinali ta' referenza" pprovduta mill-Artikolu 10(2)(a) tad-Direttiva 2001/83/KE. Għalhekk, ir-riżultati minn studji ta' bijoekwivalenza li jużaw prodotti mediċinali ta' referenza mhux tal-UE ma jistgħux jiġu aċċettati biex tintwera din il-bioekwivalenza.

Bħala konklużjoni, fin-nuqqas ta' bijoekwivalenza murija b'mod affidabbli fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew, fir-rigward ta' prodotti ta' użu stabbilit sew, fin-nuqqas ta' turija ta' kif id-*data* li tappoġġa l-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika użat għal mill-inqas għaxar snin hija rilevanti għall-prodott stabbilit sew, ir-rekwiżiti tal-Artikolu 10 jew 10a tad-Direttiva 2001/83/KE ma jistgħux jitqiesu ssodisfati. L-effikaċġa u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali ma jistgħux jiġu stabbiliti u għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jitqies bħala pożittiv.

Ġiet ippreżentata *data* ta' bijoekwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni xierqa għal bijorinunzji tal-BCS biex tintwera l-bioekwivalenza ta':

- il-prodotti mediċinali:
 - Nortriptyline: Nortriptyline pilloli miksija b'rita Alissa Healthcare Research Limited u Pharmafile Limited;
 - Sitagliptin: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici;
 - Sitagliptin/metformin (50/1000 mg biss): Sipactimet, Sitagliptin/Metformin PharOS, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metformin +pharma, sitagliptin/metforminklorid Genericon, Sitagliptine/Metformine hydrochloride Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid +pharma, Sitaglamet, Sitagliptin/Metformin BGR, Sitagliptin/Metformin Sandoz GmbH, Sitagliptin/ Metformin Hydrochloride Sandoz, Sitagliptin/Metformin Hexal, Sitagliptine/Metformine GNR, Sitagliptin/Metformin 1 A PHARMA, Sitagliptine/Metformine Evolugen, Sitagliptine/Metformine hydrochloride DOC Generici, Condias Combi; u
- tal-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Gitas u Condias (sitagliptin).

Is-CHMP iqis li l-bioekwivalenza ta' daww il-prodotti ntweriet u jirrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq imsemmija hawn fuq, u jikkonkludi li, fir-rigward tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, il-bioekwivalenza ntweriet fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE bl-użu ta' *data* alternattiva.

Studji alternattivi ta' bijoekwivalenza mwettqa f'CRO differenti u mhux l-istudji mwettqa f'Synapse ġew riferuti bħala l-evidenza pivotali biex tintwera l-bioekwivalenza ta' Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd u Pharveid s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited, u Ursodeoxycholic acid - Teva B.V, Teva UK Limited. Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd u Pharveid s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited u Ursodeoxycholic acid - Teva B.V, Teva UK Limited, ma kienx affettwat mit-tħassib relatat mal-istudji mwettqa minn Synapse u rrakkomanda li jinżammu l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

L-MAHs/l-applikanti l-oħrajn kollha ma ppreżentawx evidenza li turi l-bioekwivalenza tal-prodotti mediċinali tagħhom. Fin-nuqqas ta' turija tal-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew fin-nuqqas ta' turija ta' kif id-*data* li tappoġġa l-prodott mediċinali fir-rigward tal-

prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika li turi li s-sustanza attiva tal-prodott mediċinali kkonċernat ilha tintuża għal mill-inqas għaxar snin hija rilevanti għall-prodott ta' użu mediċinali stabbilit sew, ir-rekwiżiti 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 pożittiv. Is-CHMP għalhekk jikkunsidra li l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kollha kkonċernati 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 ikkonċernati u l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma elenkati fl-Anness IB).

Għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq ta' prodott mediċinali kkunsidrat bħala kritiku mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti, is-sospensjoni tista' tiġi differita fl-Istat(i) Membru/i rilevanti tal-UE għal perjodu li ma għandux jaqbeż 24 xahar mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni. Jekk matul dan il-perjodu, l-Istat(i) Membru/i tal-UE jqis(u) li prodott mediċinali ma għadux 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 jipprezentaw 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 awtorizzat elenkat fl-Anness IB jista' jitqies bħala kritiku mill-Istat(i) Membru/i tal-UE abbażi tal-evalwazzjoni tal-ħtieġa medika potenzjali mhux issodisfata, meta jitqiesu 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 ttrattata.

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tal-opinjoni tas-CHMP f'Diċembru 2023, l-applikanti/l-MAHs Sandoz B.V. grupp ta' kumpaniji, Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical u Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd. grupp ta' kumpaniji, Aurobindo Pharma Limited grupp ta' kumpaniji u Remedica Ltd., li xi wħud minnhom jirrappreżentaw numru ta' applikanti/MAHs kif iddettaljat hawn taħt u fir-rapport ta' valutazzjoni, talbu eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP dwar ir-riferiment tal-Artikolu 31 għal Synapse Labs Pvt. Ltd. skont l-Artikolu 32(4) tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti mediċinali affettwati tagħhom li fihom abacavir/lamivudine, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabine/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapine, sitagliptin/metformin, sorafenib, u sunitinib. Ir-raġunijiet dettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tas-CHMP ġew ippreżentati mill-applikanti u mill-MAHs fil-15 ta' Jannar, fit-12 u fit-13 ta' Frar 2024.

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

Is-CHMP ikkunsidra r-raġunijiet dettaljati kif ippreżentati mill-applikanti u l-MAHs f'din il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid u d-*data* xjentifika li fuqha huma bbażati dawn ir-raġunijiet.

Rigward iż-żewġ dikjarazzjonijiet ibbażati fuq analiżi tad-*data* tal-istudju, is-CHMP tenna li fid-dawl tan-natura, is-severità u l-firxa tas-sejbiet identifikati wara l-ispezzjoni mwettqa mill-AEMPS f'Novembru 2020 u 2022 fir-rigward tad-*data* ġġenerata f'Synapse, is-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità tqieset bħala compromessa u tqajmu dubji serji dwar il-validità u l-affidabbiltà tad-*data* tal-istudji ta' BE (il-parti klinika u bijoanalitika) imwettqa fis-CRO. Fil-fatt, minħabba n-nuqqas tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità li tipprevjeni u tidentifika l-okkorrenza tas-sejbiet, ma jistgħux jiġu esklużi nuqqasijiet f'oqsma oħra tal-provi. Għalhekk, is-CHMP ma jistax jeskludi lil hinn minn dubju raġonevoli li l-ksur kritiku tal-PKT fis-sit ma affettwax il-validità u l-affidabbiltà ta' dawn l-istudji u l-argumenti ppreżentati ma jurux

li dawn l-istudji jistgħu jiġu invokati. Għalhekk, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-istudji ma jistgħux jintużaw biex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Fir-rigward tal-istudju alternattiv ta' bijoeqwivalenza mwettaq f'faċilità differenti għal olanzapine u d-*data* li tappoġġa dikjarazzjoni ta' bijorinunzja għal sitagliptin/metformin, is-CHMP innota li din id-*data* xjentifika ma kinitx disponibbli għall-valutazzjoni inizjali tiegħu u qabel l-opinjoni inizjali tiegħu, u bħala tali, f'konformità mal-Artikolu 62(1), il-ħames subparagrafu, tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, ma setax iqishom fl-eżaminazzjoni mill-ġdid. Barra minn hekk għal olanzapine, mhuwiex miftiehem mal-MAH li l-istudju mwettaq f'Synapse ma kienx pivotali għat-turiġa tal-bijoeqwivalenza tal-pilloli orodispersibbli attwali ta' olanzapine mal-Forma-II polimorfika tas-sustanza attiva peress li ma ntweriex li l-bidla fil-forma polimorfika ma affettwatx id-disponibbiltà *in vivo* tal-prodott.

Fin-nuqqas tat-turiġa tal-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodotti mediċinali ta' referenza tal-UE, 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 jaqbel li, b'mod simili għal Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd u Pharmevit s.r.o., il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) ma ġiex affettwat mit-tħassib relatat mal-istudji mwettqa minn Synapse. Filwaqt li l-istudju fi stat mitmugħ twettaq f'Synapse, twettaq studju fi stat sajjem f'CRO differenti u skont il-Linja Gwida tal-EMA dwar il-Bijoeqwivalenza Speċifika għall-Prodott, studju fi stat sajjem huwa suffiċjenti biex jappoġġa t-turiġa tal-bijoeqwivalenza. Dan ma ġiex ikkunsidrat għall-opinjoni inizjali minħabba kwistjoni teknika. L-opinjoni finali hija aġġornata kif xieraq.

Abbażi tat-totalità tad-*data* disponibbli, inkluża l-informazzjoni ppreżentata matul il-proċedura ta' valutazzjoni inizjali u r-raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid imressqa mill-MAHs/applikanti identifikati, is-CHMP:

1. Ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Nibufar huwa pożittiv, u jirrakkomanda li tinzamm al-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
2. Ikkonferma l-konklużjonijiet preċedenti tiegħu li l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE ma ntweriex għall-prodotti mediċinali/l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq l-oħra soġġetti għal eżaminazzjoni mill-ġdid li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tagħhom jitqies bħala mhux favorevoli. Is-CHMP għalhekk ikkonferma l-konklużjoni tiegħu li l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li ġejjin ma jissodisfawx il-kriterji għall-awtorizzazzjoni, filwaqt li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali li ġejjin għandhom jiġu sospizi:
 - Abacavir/lamivudine (MAHs: Remedica Ltd, Accord Healthcare S.L.U, Accord Healthcare B.V., Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o., Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Dr. Reddy's S.r.l., Stadapharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.)
 - Atazanavir (MAHs: Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz, Sandoz S.R.L., Sandoz B.V., Arrow Génériques, Biogaran, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Rowex Ltd., Sandoz SpA, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Generis Farmacêutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited)
 - Darunavir (MAHs: Stada Arzneimittel AG, Stada Arzneimittel GmbH, Sandoz GmbH, Sandoz – SA-NV, Sandoz d.o.o., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz A/S, Sandoz B.V., Sandoz, Sandoz SpA, Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz Farmacêutica, S.A., Sandoz S.R.L., Sandoz Limited, Remedica Ltd, Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Hexal AG, Aliud

Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Rowex Ltd., Clonmel Healthcare Ltd, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.,)

- Deferasirox (MAHs: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabine/tenofovir (MAHs: Sandoz GmbH, EG (Eurogenerics) NV, Stada d.o.o., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Biogaran, Aliud Pharma GmbH, Hexal AG, betapharm Arzneimittel GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Clonmel Healthcare Ltd, Sandoz Farmaceutica, S.A., Reddy Pharma Iberia S.A., Sandoz B.V., Centrafarm B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited)
- Erlotinib (MAHs: EG (Eurogenerics) NV, Sandoz – SA-NV, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Mylan Pharmaceuticals Limited, Remedica Ltd, Mylan AB, Stada Arzneimittel AG, Sandoz A/S, Biogaran, EG – Laboratoires Eurogenerics, Viatrix Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatrix Limited, Mylan SpA, Sandoz SpA, Mylan, Lda., Sandoz, Centrafarm B.V., Glenmark Arzneimittel GmbH, Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited, Sandoz B.V., Sandoz Limited, Generics (UK) Limited. Applikant: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (MAHs: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- Olanzapine (MAHs: Arrow Génériques, Aurobindo N.V., Aurobindo Pharma S.r.L., Aurobindo Pharma Limited, Aurobindo Pharma B.V., Aurobindo Pharma Limited, Aurovitas Pharma Polska Sp. Z o.o., Aurovitas Spain S.A.U., Generis Farmacêutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Applikant: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptin/metformin 50/850mg (MAHs: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo Ijekovi i kozmetika, d.d., Heaton k.s., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Hexal A/S, Biogaran, Evolupharm, Sandoz, 1 A Pharma GmbH, Hexal AG, DOC Generici S.r.l., PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz S.R.L., Maddox Pharma Swiss B.V., Sandoz B.V.)
- Sorafenib (MAHs: EG (Eurogenerics) NV, G.L. Pharma GmbH, Hexal AG, LABORATORIO STADA, S.L., Laboratorios Cinfa, S.A., Remedica Ltd, Sandoz – SA-NV, Sandoz B.V., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz d.o.o., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz GmbH, Sandoz S.R.L., Stada Arzneimittel AG, Sandoz s.r.o., Stada d.o.o., Stadapharm GmbH, Stada M&D Srl. Applikant: Sandoz A/S).

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 l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li għalihom il-partijiet kliniċi u/jew bijoanalitiċi tal-istudji ta' bijoekwivalenza twettqu f'Synapse, organizzazzjoni ta' riċerka bil-kuntratt (CRO) li tinsab f'Kharadi, Pune, l-Indja, sa mill-istabbiliment tas-sit taħt l-isem ta' Synapse Labs Pvt. Ltd.

- Is-CHMP irrieżamina d-*data* u l-informazzjoni disponibbli pprovduta bil-miktub mill-applikanti u l-MAHs, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta minn Synapse. Synapse ma pprovdiet l-ebda informazzjoni ġdida li biddlet il-konklużjonijiet stabbiliti fin-notifika għal din il-proċedura.
- Is-CHMP ikkunsidra wkoll ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid ippreżentati mill-applikanti/mill-MAHs bil-miktub.
- Is-CHMP ikkonkluda li, għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq imsemmija fl-Anness IA, kien hemm *data* alternattiva biex tiġi stabbilita l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.
- Il-Kumitat ikkonkluda li d-dettalji li jappoġġaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq/l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq m'humiex korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jittqies bħala mhux favorevoli għal:
 - Prodotti mediċinali awtorizzati li għalihom ma ġietx ippreżentata *data* ta' bijoequivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni, jew ġiet ippreżentata iżda tittqies bħala mhux biżżejjed mis-CHMP biex tiġi stabbilita l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, jew, għal prodotti ta' użu stabbilit sew, bil-prodott mediċinali msemmi fid-dokumentazzjoni xjentifika (l-Anness IB).
 - Applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom ma ġietx ippreżentata *data* ta' bijoequivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni, jew ġiet ippreżentata iżda tqieset bħala mhux biżżejjed mis-CHMP biex tiġi stabbilita l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (l-Anness IB).

Għalhekk, f'konformità mal-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 ġiet stabbilita l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (l-Anness IA) għandhom jinżammu, billi l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq jittqies bħala favorevoli.
- b. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom ma ġewx ippreżentati *data* ta' bijoequivalenza jew ġustifikazzjoni jew ġew ippreżentati iżda tqiesu bħala insuffiċjenti mis-CHMP biex tiġi stabbilita l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE/il-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika (l-Anness IB) għandhom jiġu sospiżi, billi d-dettalji li jappoġġaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq m'humiex korretti u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għalhekk ma jittqiesx bħala 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-bijoequivalenza fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, abbażi ta' *data* rilevanti, f'konformità mar-rekwiżiti tal-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE (eż. studju ta' bijoequivalenza mwettaq fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE) jew, meta applikabbli għal prodotti ta' użu stabbilit sew, il-bijoequivalenza 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 fl-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

ttrattata. Meta, 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 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 kkonċernata/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 jipprezentaw studju ta' bijoekwivalenza mwettaq fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE/il-prodott mediċinali msemmi fil-letteratura xjentifika fi żmien 12-il xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

- c. L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom ġew ippreżentati *data* ta' bijoekwivalenza jew ġustifikazzjoni jew ġew ippreżentati iżda qiesu bħala insuffiċjenti mis-CHMP biex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (l-Anness IB) ma jissodisfawx il-kriterji għall-awtorizzazzjoni, billi d-dettalji li jappoġġaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhumie x korretti u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhuw iex favorevoli skont l-Artikolu 26 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- d. Il-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE ġiet stabbilita għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq elenkati fl-Anness IA.