

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Bejn id-29 ta' Settembru 2015 u d-9 ta' Ottubru 2015, l-Amministrazzjoni tal-ikel u l-Pilloli (Food and Drug Administration (FDA)) tal-Istati Uniti għamlet spezzjoni tal-Prattika Klinika Tajba (PKT) fil-faċilità bjoanalitika Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 India.

L-ispezzjoni sabet każijiet serji ta' kondotta ħażina, inklużi s-sostituzzjoni u l-manipulazzjoni tal-kampjuni soġġetti tal-istudji. Is-sejbiet irrapportati matul din l-ispezzjoni jixhtu dubji serji fuq kemm hija affidabbli d-data tal-istudji dwar il-bijokwivalenza (il-parti klinika u bjoanalitika) iġġenerata fuq is-sit. Għaldaqstant, l-FDA kkonkludiet li l-istudji kliniċi u bjoanalitiċi mwettqin minn Semler Research Private Limited f'Bangalore, l-Indja, mhumiex aċċettabbli minħabba tħassib dwar l-integrità tad-data¹.

Bejn is-27 u l-31 ta' Jannar 2015, l-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) spezzjonat l-istess faċilità bjoanalitika kif ukoll il-faċilità klinika ta' Semler li tinsab PA Arcade #21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka, India, u bejn it-2 u l-5 ta' Diċembru 2015 għamlet spezzjoni ta' segwitu sabiex tivverifika l-konformità mal-GLP u l-GCP. L-ispezzjonijiet żvelaw devjazzjonijiet kritiċi u maġġuri li wasslu sabiex id-WHO tippubblika avviż ta' tħassib². Id-WHO kkonkludiet li s-sejbiet jindikaw l-eżistenza ta' devjazzjoni ġenerali jew sistematika mill-istandards tal-kwalità aċċettati b'mod komuni, u ma jistax ikun żgurat li din hija dovuta għal persuna waħda jew tnejn li jaħdmu barra s-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità. Għal dawn ir-raġunijiet, it-tim ta' prekwalfikazzjoni (PQT) tad-WHO rrakkomanda waqfa immedjata għas-sottomissjonijiet kollha tad-dossiers li huma bbażati għal kollox jew f'parti minnhom fuq l-involvement minn Semler sakemm jiġi vverifikat li l-kwistjonijiet sottostanti ġew solvuti b'mod adegwat.

Is-sejbiet tal-ispezzjonijiet tal-FDA u d-WHO jqajmu tħassib serju dwar l-idoneità tas-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità f'dawn is-siti u, konsegwentement, dwar l-affidabbiltà tad-data sottomessa fl-applikazzjonijiet għal awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq sottomessi fl-Istati Membri tal-Unjoni Ewropea (UE).

Fid-dawl tas-sejbiet deskritti hawn fuq u l-ħtieġa li tkun protetta s-saħħa pubblika fl-UE, ir-Renju Unit, il-Ġermanja, Spanja, in-Netherlands u d-Danimarka qiesu li huwa fl-interess tal-Unjoni li l-kwistjoni tiġi riferuta lis-CHMP, u li dan jintalab jivvaluta l-impatt tas-sejbiet imsemmijin hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li ġew awtorizzati mill-Istati Membri fuq il-bażi tal-provi kliniċi rilevanti mwettqin f'dawn is-siti kif ukoll dak tal-applikazzjonijiet pendenti għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA).

B'mod partikolari, is-CHMP intalab jipprovdi l-opinjoni tiegħu skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jinbidlu, jiġu sospiżi jew jiġu revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Is-sejbiet tal-ispezzjonijiet tal-FDA u d-WHO jqajmu tħassib serju dwar l-idoneità tas-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità stabbilita fis-siti ta' Semler JP Nagar u Sakar Nagar. Id-data mill-istudji kollha tal-bijokwivalenza mwettqin f'Semler Research Private Limited f'Bangalore, l-Indja, u sottomessa lill-Awtoritajiet Kompetenti sabiex tintwera l-bijokwivalenza tal-prodotti mediċinali mal-originatur hija meqjusa bħala mhux affidabbli. Għaldaqstant, għal dawn il-prodotti mhijiex stabbilita bijokwivalenza.

Għal prodott mediċinali b'awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata, il-bijokwivalenza hija kruċjali għall-konklużjoni li l-effikaċja u s-sigurtà huma simili għal dawk tal-prodott ta' referenza.

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

Fejn il-bijoeqwivalenza mhijiex stabbilita, 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' tvarja. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott hija ogħla mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din tista' tirriżulta għal esponiment ogħla milli intiż tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li potenzjalment iwassal għal żieda fl-inċidenza jew fis-severità tal-effetti avversi. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott ġeneriku hija aktar baxxa mill-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.

Għaldaqstant, għal prodotti awtorizzati jew inkella li qegħdin ifittxu li jirċievu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fuq il-bażi ta' data ġġenerata f'Semler, il-bijoeqwivalenza mhijiex stabbilita u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jitqies li huwa pożittiv, peress li ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' problemi marbutin mas-sigurtà/mat-tollerabbiltà jew mal-effikaċja.

Fl-investigazzjoni u fl-analiżi tagħha stess tal-istudji kkonċernati mill-ispezzjoni tal-FDA, u anki fl-investigazzjoni tagħha għal anomaliji jew xejriet simili fi studji oħrajn, Semler ma sabet ebda evidenza konkluziva ta' manipulazzjoni, sostituzzjoni jew dilwizzjoni skorretta tad-data. Huma proposti jew diġà ġew implimentati diversi azzjonijiet korrettivi u preventivi (CAPA) sabiex jiġu indirizzati s-sejbiet tal-ispezzjonijiet tal-FDA u d-WHO.

Minkejja dan, kwalunkwe CAPA implimentata wara l-ispezzjonijiet tal-FDA u d-WHO ma tistax tikkoreġi b'mod retrospettiv in-nuqqasijiet fis-sistema tal-kwalità osservati matul dawn iż-żewġ spezzjonijiet. Għaldaqstant, il-bijoeqwivalenza tal-prodotti kkonċernati minn din il-proċedura trid tiġi stabbilita billi tintuża data alternattiva.

Għal dawk il-prodotti li għalihom ma hemm ebda data alternattiva disponibbli sabiex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza għal prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, l-argumenti ewlenin proposti mill-MAHs/applikanti kienu dawn li ġejjin:

- Analizi mill-ġdid u awditi tad-data għal studji speċifiċi ma indikaw ebda irregolarità. Fid-dawl tan-nuqqasijiet fis-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità fis-seħħ fis-siti, ir-riżultati u l-kontrolli tal-integrità tad-data tal-istudji individwali mill-MAHs ma jistgħux jagħmlu l-istudji dwar il-bijoeqwivalenza f'Semler Research Center aċċettabbli bħala bażi għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
- F'ċerti każijiet, l-MAHs indikaw li ċerti patijiet mill-istudju biss saru f'Semler, bil-kompiti l-oħrajn isiru f'sit differenti. Dan ma jibdilx il-fatt li kwalunkwe data ġġenerata f'Semler hija meqjusa mhux affidabbli u, għalhekk, ma tistax tintuża sabiex tintwera l-bijoeqwivalenza.
- Id-data dwar il-farmakoviġilanza rigward prodotti speċifiċi inklużi f'din il-proċedura ma indikat l-ebda problema li setgħet tiġi attribwita għan-nuqqas ta' bijoeqwivalenza, bħat-tnaqqis fl-effikaċja jew it-taħzin fis-sigurtà u t-tollerabbiltà. Madankollu, l-attivitajiet tal-farmakoviġilanza jistgħu jkunu neqsin mill-ħila li jidentifikaw sinjal fir-rigward tal-effikaċja jew is-sigurtà u t-tollerabbiltà, u għalhekk is-CHMP huwa tal-fehma li n-nuqqas ta' kwalunkwe sinjal tal-farmakoviġilanza ma joffrix garanzija biżżejjed sabiex tinħareġ konkluzjoni dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju fin-nuqqas ta' wiri ta' bijoeqwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.
- F'ċerti każijiet, ġie indikat li l-prodotti li fihom ċerti sustanzi attivi jistgħu jkunu eliġibbli għal bijorinunzja. Madankollu, ma ġiet ipprezentata ebda talba formali u l-MAHs/applikanti ma qegħdux għad-dispożizzjoni l-informazzjoni dettaljata meħtieġa sabiex tiġi vvalutata l-idoneità ta' bijorinunzja.

- Għal ċerti prodotti, jista' jkun hemm disponibbli riżultati mid-data dwar il-bijoeqwivalenza bl-użu ta' Prodotti Mediċinali ta' Referenza mhux tal-UE. Skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, din id-data mhijiex aċċettabbli sabiex issostni bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti kkonċernati u ma tistax tiegħu post ir-rekwiżit li tintwera bijoeqwivalenza bejn il-prodott tat-test u prodott ta' referenza xieraq tal-UE.

Giet ipprezentata data alternattiva sabiex turi l-bijoeqwivalenza ta' prodotti mediċinali li fihom l-abakavir/il-lamivudina għal prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Wara li vvaluta d-data alternattiva, is-CHMP jirrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom l-abakavir/il-lamivudina (anness IA) u jikkonkludi li, fir-rigward tal-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom l-abakavir/il-lamivudina, il-bijoeqwivalenza ntweriet fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE bl-użu ta' data alternattiva.

Fin-nuqqas tat-turija tal-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, ir-rekwiżiti tal-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE ma jistgħux jitqiesu ssodisfati, l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali kkonċernati ma jistgħux jiġu stabbiliti, għaldaqstant il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jiġi kkunsidrat bħala pożittiv. Għaldaqstant, ic-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-kumpliment tal-prodotti mediċinali kollha kkonċernati minn din il-proċedura ta' riferiment (anness IB), peress li ma ntwerietx il-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodotti mediċinali ta' referenza tal-UE. Il-Kumitat 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 tal-UE għal perjodu li m'għandux jaqbeż erbgħa u għoxrin xahar mid-Deċiżjoni 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 jipprezentaw studju ta' bijoeqwivalenza 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 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) tal-UE u, kif ikun xieraq, in-natura tal-marda li trid tiġi kkurata.

Għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq l-oħrajn kollha (Anness IB), is-CHMP ikkunsidra li l-applikanti ma pprezentawx informazzjoni li tippermetti li tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE u għaldaqstant l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq attwalment ma jissodisfawx il-kriterji għall-awtorizzazzjoni.

Raġunijiet għal opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura taħt 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 twettqu f'Semler, Balgalore, l-Indja;

- Is-CHMP irrieżamina d-data u l-informazzjoni disponibbli pprovduta mill-MAHs/mill-applikanti, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta minn Semler Research Centre Private Ltd;
- Is-CHMP ikkonkluda li d-dettalji li jappoġġjaw l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq/l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq mhumiex korretti u li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju mhumiex meqjus favorevoli għal:
 - Prodotti mediċinali awtorizzati u applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom giet ipprezentata data ta' bijoekwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni iżda din tqieset bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (anness IB);
 - Il-prodotti mediċinali awtorizzati u l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom ma gietx ipprezentata data ta' bijoekwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni (anness IB).
- Is-CHMP ikkonkluda li, kemm għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq kif ukoll għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq imsemmija f'anness IA, ma kienx hemm data alternattiva sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

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

- a. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom id-data ta' bioekwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma kinux ipprezentati jew tqiesu bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (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 mhumiex meqjus favorevoli skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.

Il-kundizzjoni għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq hija stabbilita fl-Anness III.

Xi wħud minn dawn il-prodotti mediċinali awtorizzati jistgħu jkunu kkunsidrati bħala kritiċi mill-Istati Membri individwali tal-UE dwar l-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 kkurata. Fejn, fuq il-bażi ta' dawn il-kriterji, l-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti tal-Istati Membri tal-UE 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-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 dawk 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' bioekwivalenza mwettaq fir-rigward tal-Prodott Mediċinali ta' Referenza tal-UE fi żmien 12-il xahar mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni.

- b. L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom id-data ta' bioekwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma kinux ipprezentati jew tqiesu bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza 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 mhux favorevoli skont l-Artikolu 26 tad-Direttiva 2001/83/KE.

- c. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom tkun giet stabbilita l-bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (anness IA) għandhom jinżammu, billi l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huwa meqjus favorevoli.
- d. Il-bijoekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE giet stabbilita għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq elenkati f'anness IA.