

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

L-Istitut Federali tal-Mediċini u tat-Tagħmir Mediku (BfArM), il-Ġermanja, u l-Ispettorat tal-Kura tas-Saħħa (IGZ), il-Ministeru tas-Saħħa tan-Netherlands wettqu spezzjoni kongunta tal-PKT mid-9 - 12 ta' Marzu 2015 f'Alkem Laboratories Limited, Dipartiment tal-Bijokwivalenza, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, Indja (Referenzi ta' spezzjoni: BfArM: 2015 03 D / 2015_05_D, NL: VGR-1005124). Ġew spezzjonati tliet provi ta' bijokwivalenza, tnejn imwettqa fl-2013 u wieħed imwettqa fl-2014.

Is-sejbiet tal-ispezzjoni msemmija hawn fuq tefgħu dubji fuq l-affidabilità tad-dejta tal-istudji ta' bijokwivalenza mwettqa bejn l-2013 u l-2014 fis-sit spezzjonat. Misrappreżentazzjoni intenzjonata tad-dejta seħħet fis-sit f'żewġ provi differenti mwettqa fl-2013 u fl-2014. Dan la kien evitat u lanqas osservat mis-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità, li kienet fis-seħħ fis-sit waqt dan il-perjodu ta' żmien. Kien hemm sistema tal-ġestjoni tal-kwalità ġenerali waħda implimentata fis-sit li inkludiet unità tal-assigurazzjoni tal-kwalità li kienet responsabbli għall-partijiet kliniċi u bijoanaliċi tal-prova u li kienet tirrapporta lis-CEO tal-faċilità.

Minhabba li s-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità kopriet il-partijiet kollha tal-prova u b'mod partikolari ġie osservat u magħruf falliment tas-sistema fir-rigward tal-monitoraġġ tal-ECGs mis-sit, is-sistema tqieset bħala insuffiċjenti mill-BfArM u diversi fallimenti f'oqsma oħra tal-prova ma setgħux jiġu esklużi anke jekk mhux osservati.

Għaldaqstant il-BfArM qies li dan jaffettwa l-affidabilità tad-dejta ġġenerata mis-sit (klinika u bijoanalitika) fil-perjodu ta' żmien mill-bidu tal-ewwel studju f'Marzu 2013 sad-data meta twettqet l-ispezzjoni f'Marzu 2015, minhabba li wieħed irid jassumi li sadanittant nuqqasijiet kritiċi ma setgħux jiġu osservati mis-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità fis-sit, minhabba li l-azzjonijiet korrettivi u l-azzjonijiet preventivi (CAPAs) ġew implimentati biss wara l-ispezzjoni.

Fid-dawl tal-elementi deskritti hawn fuq, il-BfArM qies li kien hemm il-bżonn li tittieħed azzjoni fil-livell tal-UE. Fit-8 ta' Marzu 2016, il-BfArM ta bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talab lis-CHMP sabiex jivvaluta l-impatt potenzjali tas-sejbiet ta' hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-applikazzjonijiet tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u prodotti mediċinali awtorizzati abbażi tal-provi rilevanti mwettqa fis-sit spezzjonat bejn Marzu 2013-Marzu 2015, u joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospiżi jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Fejn il-bijokwivalenza mhijiex stabbilita, 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 hija ogħla mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din tista' tirriżulta għal esponiment ogħla milli intiz tal-pazjenti għas-sustanza attiva, li jista' jwassal għal żieda fl-inċidenza jew fis-severità tal-effetti avversi. Jekk il-bijodisponibilità tal-prodott hija aktar baxxa mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, din tista' tirriżulta f'esponiment aktar baxx milli maħsub għas-sustanza attiva, li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, dewmien jew saħansitra nuqqas ta' effett terapewtiku.

Meta wieħed iqis dan t'hawn fuq, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li għalihom mhijiex stabbilita l-bijokwivalenza ma jistax jitqies bħala wieħed pożittiv, minhabba li l-possibilità tas-sigurtà/tollerabilità jew kwistjonijiet ta' effikaċja ma jistgħux jiġu esklużi.

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAHs) argumentaw ukoll li d-dejta ta' farmakoviġilanza miġbura dwar il-prodotti mediċinali tagħhom ma indikat l-ebda problema, li setgħet tiġi attribwita għan-nuqqas ta' bijokwivalenza, bħat-tnaqqis fl-effikaċja jew l-aggravar tas-sigurtà u t-

tollerabilità. Madankollu, is-CHMP huwa tal-opinjoni li n-nuqqas tal-identifikazzjoni ta' kwalunkwe sinjal ta' farmakovigilanza ma jipprovdix serħan il-moħħ suffiċjenti minħabba li mhuwiex stabbilit li l-attivitajiet ta' farmakovigilanza jistgħu jkunu mfasslin sabiex jidentifikaw tali sinjal.

Ġie enfasizzat li l-CAPAs kollha li sar qbil fuqhom wara l-ispezzjoni tal-BfArM/IGZ kienu jew implimentati (għall-osservazzjonijiet kritiċi) jew hemm impenn għalihom (għal osservazzjonijiet oħrajn). Spezzjoni aktar tard tal-MHRA (Marzu 2016) irriżultat ukoll f'osservazzjoni kritika waħda u fi 2 maġġuri, li għalihom, diġa kien hemm qbil fuq il-CAPAs mal-ispetturi. Għalkemm Alkem qablet mal-CAPAs u obligat lilha nfisha li timplimentahom wara spezzjoni konġunta tal-PKT f'Marzu 2015, il-fatt li t-tieni spezzjoni f'Marzu 2016 mill-MHRA identifikat sejbiet kritiċi/maġġuri waqt il-perjodu ta' tħassib juri aktar li s-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità fis-seħħ waqt il-perjodu kkonċernat mill-proċedura kienet waħda inferjuri. Għaldaqstant id-dejta ġġenerata fis-sit mhijiex waħda affidabbli sabiex tiġi stabbilità l-bijoequivalenza ta' prodotti għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Cefuroxime

Għal prodotti li fihom cefuroxime affettwati minn din ir-reviżjoni (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka u Cefuroxime Ingen Pharma), il-bijoequivalenza għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE kienet stabbilita abbażi ta' studju alternattiv ta' bijoequivalenza mwettaq f'faċilità differenti (studju 0258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Wara l-valutazzjoni tal-istudju alternattiv, is-CHMP qies li jappoġġja l-bijoequivalenza ta' dawn il-prodotti mediċinali għall-prodott mediċinali ta' referenza Zinnat.

Riluzole

Għall-prodott mediċinali li fih riluzole affettwat mir-reviżjoni (Riluzole Alkem), il-MAH ipprova xi dejta ta' dissoluzzjoni komparattiva sabiex isostni li, minħabba li l-profilu ta' dissoluzzjoni multimedjali ta' cefuroxime u riluzole huma simili għal dawk tal-prodotti ta' referenza, il-probabbiltà li dawn il-prodotti jkunu bijoequivalenti hija għolja. Is-CHMP ikkunsidra din id-dejta, madankollu konkluzjoni dwar il-bijoequivalenza ma tistax tittieħed minn sempliċi tqabbil tal-profilu ta' dissoluzzjoni.

Il-MAH issottometta wkoll rapport espert b'valutazzjoni mill-ġdid tal-istudju ta' bijoequivalenza oriġinali mwettaq minn Alkem, fejn ikkonkluda li ma ġewx osservati anormalitajiet bid-dejta tal-ECG. Fid-dawl tas-sejbiet tal-ispezzjoni u l-konkluzjoni li kien hemm falliment tas-sistema tal-ġestjoni tal-kwalità ġenerali fis-seħħ fis-sit, anke jekk id-dejta tal-ECG għal dan l-istudju partikolari m'għandhiex anormalitajiet, fallimenti severi f'partijiet oħra tal-prova ma setgħux jiġu esklużi u d-dejta kollha ġġenerata mis-sit waqt il-perjodu minn Marzu 2013 sa Marzu 2015 mhijiex affidabbli.

Barra minn hekk, il-MAH ippreżenta dejta sabiex juri li l-prodotti mediċinali ta' referenza tal-Istati Uniti u Awstraljani huma simili għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, u li l-istudji ta' bijoequivalenza li jqabblu l-prodott ġeneriku riluzole taħt diskussjoni mal-oriġinaturi tal-Istati Uniti u Awstraljani konkluzi f'bijoequivalenza, għaldaqstant huwa probabbli ħafna li l-prodott huwa bijoequivalenti wkoll għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

L-argumenti tal-MAH ġew ikkunsidrati, inkluż ir-riżultati tal-istudji bil-mediċini oriġinatur tal-Istati Uniti u Awstraljani, id-dejta ppreżentata ma tindirizzax ir-rekwiżit li tintwera l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE kif meħtieġ mill-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE. Għaldaqstant is-CHMP ikkonkluda li l-bijoequivalenza għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE mhuwiex stabbilit għal Riluzole Alkem.

Ibuprofen

L-applikant għall-prodott mediċinali li fih ibuprofen affettwat mir-reviżjoni (Ibuprofen Orion) ma pprezentax dejta alternattiva sabiex jistabbilixxi l-bijoequivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Għaldaqstant il-bijoequivalenza għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE mhuwiex stabbilit.

Konklużjonijiet

Fin-nuqqas tat-turija tal-bijokwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, ir-rekwiżiti tal-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE ma jistax jitqies sodisfatt, l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodotti mediċinali kkonċernati ma jistgħux jiġu stabbiliti, għaldaqstant il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-prodotti mediċinali ma jistax jiġi kkunsidrat bħala pożittiv.

Għaldaqstant is-CHMP irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Riluzole Alkem.

Fir-rigward tal-applikazzjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Ibuprofen Orion, is-CHMP ikkunsidra li l-applikant ma stabbilixxi il-bijokwivalenza mal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE u għaldaqstant l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq attwalment ma tissodisfax il-kriterji għall-awtorizzazzjoni.

Ġiet ipprezentata dejta alternattiva sabiex turi l-bijokwivalenza ta' Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka u Cefuroxime Ingen Pharma għal prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Wara li vvaluta d-dejta alternattiva, is-CHMP irrakkomanda ż-żamma tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Cefuroxime Alkem u Cefuroxime Krka u jikkonkludi li, fir-rigward tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq ta' Cefuroxime Ingen Pharma, il-bijokwivalenza ntweriet fir-rigward l-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE bl-użu ta' dejta alternattiva.

Raġunijiet għal opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura taħt l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u għall-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom il-partijiet kliniċi u/jew bijoanalitiċi tal-istudji twettqu f'Alkem Laboratories Limited waqt il-perjodu bejn Marzu 2013 u Marzu 2015;
- Il-Kumitat irreveda d-dejta u l-informazzjoni kollha disponibbli pprovduta mill-MAHs/mill-applikanti, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta minn Alkem Laboratories;
- 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 ġiet ipprezentata dejta 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 (anness IB);
 - L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li għalihom ma ġietx ipprezentata dejta ta' bijokwivalenza alternattiva jew ġustifikazzjoni (anness IB).
- Il-Kumitat 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 dejta alternattiva sabiex tistabbilixxi bijokwivalenza 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. Li jiġu sospiżi l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom id-dejta ta' bijokwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma kinux ipprezentati jew tqiesu bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijokwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (anness IB), 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.

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

- b. L-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom id-dejta ta' bijoekwivalenza 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 mhuwiex favorevoli skont l-Artikolu 26 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- c. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom tkun ġiet stabbilita l-bioekwivalenza 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-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE ġiet stabbilita għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq elenkati f'anness IA.

Il-kundizzjonijiet imposti sabiex titneħħa s-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti f'sezzjoni 4 ta' dan ir-rapport.