

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

L-Uffiċċju Federali għas-Sikurezza fil-Kura tas-Saħħa (BASG), l-Awstrija, u l-Istitut Federali tal-Mediċini u tat-Tagħmir Mediku (BfArM), il-Ġermanja, wettqu spezzjoni konġunta tal-PKT mill-14 sas-17 ta' Ottubru 2019 fl-organizzazzjoni ta' riċerka kuntrattwali (CRO) Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., li tinsab f'Navi Mumbai 400 701, l-Indja. Din l-ispezzjoni ffukat fuq prova ta' bijoekwivalenza mwettqa minn din is-CRO fl-2018 u fl-2019 għas-sustanza doxorubicin. Matul l-ispezzjoni saru l-osservazzjonijiet kritiċi li ġejjin li tefgħu dubji serji fuq l-affidabbiltà tad-*data* ta' dan l-istudju tal-bioekwivalenza:

- Il-profilu tal-PK irrapportati għal doxorubicin liberu u doxorubicinol ta' diversi individwi nstabu li huma eċċezzjonalment simili. Mill-verifika li saret waqt l-ispezzjoni kien evidenti li l-kampjuni tal-istudju ma setgħux jiġu mħallta aċċidentalment. Ix-xebh tal-profilu kienu b'tali mod li ma setgħux jiġu spjegati u kien hemm dubji serji jekk il-konċentrazzjonijiet irrapportati tal-individwi oriġinawx minn dawn.
- Matul l-ispezzjoni, il-persunal tal-istudju ddokumenta intenzjonalment it-temperatura tal-kamra hażina bħallikieku t-temperatura tal-kamra fiż-żona tal-ipproċessar tal-kampjun kienet fi hdn il-medda ta' aċċettazzjoni.

Is-severità u l-firxa tas-sejbiet tal-ispezzjoni ta' BASG u BfArM iqajmu tħassib serju dwar l-adegwatezza tas-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. u dwar l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* ġġenerata minn din is-CRO sa mit-twaqqif tas-sit taħt l-isem Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., u sottomessi biex jappoġġaw l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali fl-UE.

Għalhekk fid-19 ta' Frar 2020, il-Ġermanja (BfArM) tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lis-CHMP biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li ġew awtorizzati fl-UE abbażi ta' provi kliniċi mwettqa f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. sa mit-twaqqif tas-sit taħt l-isem Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., jew li għad iridu jiġu approvati, u joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' dawn il-prodotti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

F'applikazzjonijiet għal prodotti mediċinali ġeneriċi skont l-Artikolu 10(1) tad-Direttiva 2001/83/KE, il-kunċett ta' bijoekwivalenza huwa fundamentali. L-għan li tiġi stabbilita bijoekwivalenza huwa sabiex 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.

Fejn il-bioekwivalenza 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 ġeneriku tkun oġġla mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, dan jista' jirriżulta f'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 ġeneriku tkun aktar baxxa mill-bijodisponibilità tal-prodott mediċinali ta' referenza, dan jista' jirriżulta f'esponiment aktar baxx milli maħsub għas-sustanza attiva, li potenzjalment iwassal għal tnaqqis fl-effikaċja, dewmien jew saħansitra nuqqas ta' effett terapewtiku.

Minhabba s-severità u l-firxa tas-sejbiet tal-ispezzjoni konġunta tal-PKT ta' BASG u BfArM f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. li juru tħassib serju dwar l-adegwatezza tas-sistema ta' ġestjoni tal-kwalità f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. u l-affidabbiltà ġenerali tad-*data* ġġenerata minn din

is-CRO u sottomessa sabiex jappoġġaw l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali fl-UE, id-*data* mill-istudji kollha tal-bioekwivalenza mwettqa f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. sa mit-twaqqif tas-sit taħt l-isem Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. u sottomessa lill-Awtoritajiet Kompetenti biex turi l-bioekwivalenza tal-prodotti mediċinali bl-originatur tagħhom titqies bħala mhux affidabbli.

Fin-nuqqas ta' *data* affidabbli li turi l-bioekwivalenza ma' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti jew awtorizzati jew li qegħdin ifittxu li jirċievu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq abbażi biss ta' *data* ġġenerata f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. biex tintwera l-bioekwivalenza ma setgħetx titqies bħala pożittiva, minhabba li l-possibbiltà ta' kwistjonijiet ta' sigurtà/tollerabbiltà jew ta' effikaċja ma tistax tiġi eskluża.

Għalkemm huwa rikonoxxut li l-awditi jew l-ispezzjonijiet li saru fl-imġhoddi f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., l-Indja, seta' kellhom riżultati pożittivi, is-sejbiet osservati waqt l-ispezzjoni konġunta ta' BfArM u BASG 2019 huma kkunsidrati li jirriflettu problemi usa' dwar il-kultura korporattiva u l-ġestjoni tal-kwalità. Dawn jistgħu jaffettwaw l-oqsma kollha tat-twettiq tal-prova u huma, minhabba n-natura tagħhom, jew diffiċli biex jiġu identifikati jew mhux possibbli li jinstabu matul spezzjoni. Meta jitqiesu n-natura, is-severità u l-firxa tas-sejbiet tal-ispezzjoni konġunta, kwalunkwe spezzjoni oħra mwettqa fis-sit ma tipprovdix serħan il-moħħ biżżejjed billi setgħu ma sabux ksur serju tal-PKT, anki jekk dan kien preżenti. Għaldaqstant, huwa kkunsidrat li dawn l-argumenti ma jurux li l-istudji msemija huma affidabbli. Is-CHMP ma jistax jeskludi lil hinn minn kwalunkwe dubju raġonevoli li ksur kritiku tal-PKT fis-sit affettwa l-istudji msemija u huwa tal-fehma li l-istudji ma jistgħux jintużaw sabiex tiġi stabbilita l-bioekwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE.

Gew ipprovduti r-riżultati ta' studju tal-bioekwivalenza li sar fl-Istati Uniti mal-prodott ta' referenza tal-Istati Uniti. Skont l-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bioekwivalenza teħtieġ tiġi stabbilita fir-rigward ta' prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Għalhekk, ir-riżultati minn studji tal-bioekwivalenza li jużaw prodotti mediċinali ta' referenza mhux tal-UE jistgħu ma jiġux aċċettati sabiex tintwera l-bioekwivalenza msemija.

Fin-nuqqas tat-turija tal-bioekwivalenza 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 u, għaldaqstant il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ma jistax jitqies bħala pożittiv. Għaldaqstant, is-CHMP jirrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha kkonċernati minn din il-proċedura ta' referenza.

Għal applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inklużi f'dan ir-rieżami, is-CHMP jikkunsidra li, għar-raġunijiet spjegati hawn fuq, l-applikanti ma ssottomettewx informazzjoni li tippermetti li tiġi stabbilita l-bioekwivalenza għall-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE, u għaldaqstant l-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq attwalment ma jissodisfawx il-kriterji għall-awtorizzazzjoni.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom il-partijiet kliniċi u/jew bjoanalitiċi tal-

istudji tal-bijoeqwivalenza twettqu f'Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd., li tinsab f'Navi Mumbai, l-Indja, sa mit-twaqqif tas-sit bl-isem Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.;

- Is-CHMP irrieżamina d-*data* u l-informazzjoni disponibbli pprovduti mill-MAHs/mill-applikanti, kif ukoll l-informazzjoni pprovduta minn Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.
- Is-CHMP ikkunsidra li d-*data* alternattiva ta' bijoeqwivalenza jew il-ġustifikazzjonijiet sottomessi biex jappoġġaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' iron sucrose jew amoxicillin ma kinux biżżejjed sabiex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra li ma għet ipprovduta l-ebda informazzjoni ġdida minn Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. li bidlet il-konkluzjonijiet li ttiehdu mit-timijiet ta' spezzjoni;
- Is-CHMP ikkonkluda li d-dettalji li jappoġġaw 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 ma jitqiesx bħala favorevoli għall-prodotti mediċinali awtorizzati kollha u għall-applikazzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq elenkati fl-Anness I.
- Għaldaqstant, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP jikkonkludi li:
 - a. L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li għalihom id-*data* ta' bijoeqwivalenza jew il-ġustifikazzjoni ma kinux sottomessi jew tqiesu bħala mhux biżżejjed mis-CHMP sabiex tiġi stabbilita l-bijoeqwivalenza fir-rigward tal-prodott mediċinali ta' referenza tal-UE (Anness I) għandhom jiġu sospiżi, billi d-dettalji li jappoġġaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq mhumiex korretti u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ma jitqiesx bħala favorevoli skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.

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