

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Cilazapril Teva og relaterede navne (se bilag I)

USA's Food and Drug Administration (FDA) underrettede Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at en inspektion har givet anledning til betænkeligheder vedrørende udførelsen af bioanalytiske undersøgelser på Cetero Researchs afdeling i Houston (Texas, USA) i perioden fra april 2005 til juni 2010. Ved inspektionen konstateredes grove fejl og overtrædelser af USA's føderale lovgivning, herunder forfalskning af dokumenter og manipulation af prøver. Cetero Researchs øvrige afdelinger var ikke berørt heraf.

I Den Europæiske Union blev det vurderet, at dette potentielt kunne have betydning for markedsføringstilladelseerne for en række lægemidler. EMA, CMD(h) og CHMP indledte en identifikation og vurdering af alle lægemiddeldossierer, der omfatter undersøgelser udført på ovennævnte afdeling i den pågældende periode. Den 1. august 2012 indledte Det Forenede Kongerige en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for de identificerede nationalt godkendte lægemidler. CHMP blev anmodet om at vurdere, hvorvidt den mangelfulde udførelse af de bioanalytiske undersøgelser på Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) har betydning for benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler. Udvalget blev desuden anmodet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelseerne bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages for godkendte lægemidler, for hvilke Cetero Research i den pågældende periode har udført undersøgelser eller analyseret prøver.

Cilazapril Teva indeholder cilazapril, en angiotensinkonverterende enzym-hæmmer (ACE-hæmmer) i pyridazingruppen, der anvendes til behandling af hypertension og kongestiv hjerteinsufficiens. De første ansøgninger om markedsføringstilladelse for Cilazapril Teva-tabletter var baseret på en enkelt bioækvivalenshovedundersøgelse (undersøgelse 2005-980), hvor Cilazapril Teva blev sammenlignet med EU-referencelægemidlet Vascace. Prøverne fra undersøgelsen blev analyseret af BA Research International (nu Cetero Research) i perioden mellem den 26. maj 2005 og 20. december 2005. Cilazapril Teva leveres som tabletter i styrkerne 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg og 5 mg.

I sin besvarelse af CHMP's liste med spørgsmål anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen, at bioækvivalenshovedundersøgelse 2005-980 af Cilazapril Teva opfyldte bioækvivalenskriterierne i "Guideline on the Investigation of Bioequivalence" (punktestimaterne var 93,4 % og 100 % for henholdsvis AUC_{0-4h} og C_{max}). Den bioanalytiske rapport blev kontrolleret internt af indehaveren af markedsføringstilladelsen og bedømt til at være af god kvalitet på grundlag af de daværende gældende retningslinjer ("Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation", maj 2001). Der blev kun fundet mindre mangler, som ikke blev anset for at have betydning for resultatet, hvad angår klinisk bioækvivalens (f.eks. ingen eksakt angivelse af EDTA-matrix, ingen størrelsesangivelse på den validerede batch, ingen påvist indflydelse af hæmolytisk eller lipidæmisk plasma, matrixeffekt påvist i fire forskellige plasmabatcher).

Desuden anførte indehaveren af markedsføringstilladelsen, at der for at imødekomme FDA's betænkeligheder allerede var udført en række gentagelser eller nye analyser af bioanalytiske undersøgelser, som potentielt var berørt af resultaterne fra Cetero Research, for andre Teva-lægemidler. Disse nye analyser gav tilfredsstillende resultater, hvilket indehaveren af markedsføringstilladelsen opfattede som et tegn på, at det endelige udfald af undersøgelsen af Cilazapril Teva ikke var påvirket af de bioanalytiske analyser, der blev udført hos Cetero Research, Houston. Indehaveren af markedsføringstilladelsen oplyste imidlertid, at der ikke forelå nogen tilgængelige prøver fra undersøgelse 2005-980 for Cilazapril Teva, og at det således ikke er muligt at foretage nye analyser af dataene. Undersøgelsen vil derfor blive gentaget, hvorefter de endelige resultater ventes at foreligge ved udgangen af juni 2013.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste endvidere til de sammenlignende opløsningsdata for Cilazapril Teva-tabletter og referencelægemidlet, hvor der blev anvendt tre forskellige opløsningsmedier (0,1 N HCl, acetatbuffer med pH 4,5, og fosfatbuffer med pH 6,8). I alle tre medier frigav begge lægemidler over 85 % eller tæt ved 85 % af lægemiddelstoffet inden for 15 minutter, og over 95 % i løbet af 20 minutter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at de beregnede f₂-værdier viste, at opløsningsegenskaberne for de to lægemidler var de samme i alle tre medier, og at lægemiddelstoffet derfor med stor sandsynlighed ville blive frigivet i mavesækken. På grund af stoffets gode opløselighed i vand forventes der ikke udfældning fra den resulterende opløsning ved de højere pH-værdier længere nede i tarmen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen mente derfor, at biotilgængeligheden af dette lægemiddel med

øjeblikkelig frigivelse kun i ringe grad afhænger formuleringen, hvilket underbygges af de gode punkttestimater for AUC og Cmax i undersøgelse 2005-980.

Endelig konstaterede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at den periodiske opdaterede sikkerhedsindberetning (PSUR) nr. 383/01/12 af 13. februar 2012 ikke viste et øget antal betænkeligheder med hensyn til sikkerheden af cilazapril. Rapporten omfatter perioden fra den 1. januar 2009 til den 31. december 2011 og henviser til to caserapporter, der begge er lægeligt bekræftede indberetninger af ikkealvorlige bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt, at data i denne PSUR ikke berørte benefit/risk-forholdet for Cilazapril Teva.

CHMP gennemgik svarene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og bemærkede, at denne ved at gentage en række undersøgelser havde opnået resultater svarende til Cetero Researchs resultater, men at der ikke var redegjort nærmere for disse undersøgelser i svardokumentationen. CHMP vurderede, at disse resultater ikke kunne ekstrapoleres til bekræftelse af pålideligheden af bioækvivalenshovedundersøgelse 2005-980. CHMP noterede sig endvidere indehaveren af markedsføringstilladelsens gennemgang af undersøgelse 2005-980, kvaliteten af den bioanalytiske rapport og den rapporterede lighed mellem resultaterne fra Cetero Research og resultaterne af gentagelser af undersøgelser/analyser for andre lægemidler. Udvalget anerkendte endvidere lægemiddelstoffets høje opløselighed i hele det fysiologiske pH-område og ligheden mellem opløselighedsegenskaberne for Cilazapril Teva og referencelægemidlet. CHMP fandt imidlertid ikke disse generelle oplysninger tilstrækkelige til specifikt at sikre, at Cilazapril Teva er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel. CHMP konstaterede endvidere, at det, idet der ikke fandtes prøver fra den kliniske undersøgelse, ikke var muligt at foretage en ny analyse heraf for at efterprøve de oprindelige resultater. CHMP anerkendte imidlertid indehaveren af markedsføringstilladelsens hensigt om at gentage undersøgelsen, for hvilken de endelige resultater ventes at foreligge ved udgangen af juni 2013. CHMP bemærkede endvidere, at PSUR-dataene ikke viste tegn på betænkeligheder med hensyn til sikkerheden, hvilket dog er utilstrækkeligt til at bekræfte lægemidlets bioækvivalens.

Som konklusion fandt CHMP, at de potentielle mangler i Cetero Researchs udførelse af de bioanalytiske undersøgelser afviser validiteten af bioækvivalenshovedundersøgelsen. På baggrund af den alvorlige tvivl om pålideligheden og korrektheden af dataene fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse 2005-980, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelsen, og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Cilazapril Teva er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, var CHMP ude af stand til at drage konklusioner om bioækvivalensen for Cilazapril Teva. CHMP var af den opfattelse, at bioækvivalensundersøgelsen skal gentages med henblik på at bekræfte de tidligere konklusioner vedrørende bioækvivalens.

Samlet konklusion og benefit / risk-forhold

Efter at have vurderet de foreliggende data og på baggrund af inspektionsresultaterne for Cetero Research-afdelingen i Houston (Texas, USA) var CHMP fortsat stærk i tvivl om pålideligheden og korrektheden af dataene fra den afgørende bioækvivalenshovedundersøgelse, der var forelagt til støtte for markedsføringstilladelsen. Som følge heraf og i mangel af en pålidelig bioækvivalensundersøgelse, der er udformet specifikt med henblik på at fastslå, hvorvidt Cilazapril Teva er bioækvivalent med det tilsvarende EU-referencelægemiddel, kan benefit/risk-forholdet for Cilazapril Teva ikke anses for tilfredsstillende.

CHMP anbefalede derfor, at markedsføringstilladelserne suspenderes, indtil der foreligger fyldestgørende bioækvivalensdata.

Begrundelse for suspendering af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for Cilazapril Teva og relaterede navne,
- udvalget fandt, at de foreliggende data gav anledning til alvorlig tvivl om dokumentationen for bioækvivalensen af Cilazapril Teva og relaterede navne med EU-referencelægemidlet på baggrund af betænkeligheder med hensyn til pålideligheden af dataene som følge af inspektionsresultaterne for Cetero Research,

- udvalget fandt, at besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke fyldestgørende afviser de alvorlige betænkeligheder vedrørende dokumentationen for, at Cilazapril Teva og relaterede navne er bioækvivalent med EU-referencelægemidlet,
- udvalget er af den opfattelse, at det på baggrund af de alvorlige tvivl med hensyn til dokumentationen af bioækvivalens ikke er muligt at fastlægge benefit/risk-forholdet for Cilazapril Teva og relaterede navne,

anbefalede udvalget, at markedsføringstilladelserne for Cilazapril Teva og relaterede navne suspenderes i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, eftersom:

- a. benefit/risk-forholdet ikke kan anses for tilfredsstillende, og
- b. oplysningerne til støtte for ansøgningen som omhandlet i artikel 10 i direktiv 2001/83/EF ikke kan anses for at være korrekte.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III til CHMP's udtalelse.