

ANHANG II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Cilazapril Teva und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Die US-Behörde zur Lebens- und Arzneimittelüberwachung (FDA) informierte die Europäische Arzneimittel-Agentur, dass nach einer Inspektion Bedenken gegen die Durchführung von bioanalytischen Studien erhoben wurden, die von April 2005 bis Juni 2010 in den Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) vorgenommen worden waren. Bei der Inspektion wurden Fälle von schwerem Fehlverhalten sowie von Verstößen gegen Bundesgesetze aufgedeckt, einschließlich der Fälschung von Dokumenten und der Manipulation von Proben. Andere Standorte von Cetero Research waren nicht betroffen.

In der Europäischen Union bestand die Ansicht, dass dies möglicherweise die Genehmigungen für das Inverkehrbringen einer Reihe von Arzneimitteln beeinflussen könnte. Die EMA, die CMD(h) und der CHMP leiteten ein Verfahren zur Ermittlung und Bewertung aller Arzneimittel-Dossiers ein, die Studien beinhalten, welche in der oben erwähnten Einrichtung während des ermittelten Zeitraums durchgeführt worden waren. Am 1. August 2012 leitete das Vereinigte Königreich für die ermittelten, national zugelassenen Arzneimittel ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Der CHMP wurde ersucht zu prüfen, ob die Mängel bei der Durchführung von bioanalytischen Studien durch die Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) Einfluss auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel haben, sowie ein Gutachten zu der Frage zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von zugelassenen Arzneimitteln, für die während des ermittelten Zeitraums von Cetero Research Studien durchgeführt oder Proben analysiert wurden, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

Cilazapril Teva enthält Cilazapril, einen Pyridazin-Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer), der für die Behandlung von Hypertonie und kongestivem Herzversagen angewendet wird. Die Erstanträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für die Cilazapril-Teva-Tabletten wurden durch eine einzelne zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie (Studie 2005-980) gestützt, in der Cilazapril Teva mit dem EU-Referenzarzneimittel Vascace verglichen wurde. Für diese Studie wurden Proben von BA Research International (heute Cetero Research) zwischen dem 26. Mai 2005 und dem 20. Dezember 2005 analysiert. Cilazapril Teva ist als 0,5 mg-, 1 mg-, 2,5 mg- und 5 mg-Tabletten erhältlich.

In seiner Antwort auf die Liste von Fragen des CHMP erklärte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass die zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie 2005-980, die für Cilazapril Teva durchgeführt wurde, die Bioäquivalenzkriterien im Hinblick auf die Leitlinie zur Untersuchung der Bioäquivalenz erfüllte (Punktschätzung für AUC_{0-4h} 93,4 % und für C_{max} 100 %). Die Qualität des bioanalytischen Berichts wurde von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen intern geprüft und auf der Grundlage der damals geltenden Leitlinie („Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation“/„Leitlinie für die Industrie zur Validierung von bioanalytischen Methoden“, Mai 2001) als gut erachtet. Es wurden nur geringfügige Mängel festgestellt, von denen man nicht der Ansicht war, dass sie das Ergebnis der klinischen Bioäquivalenz beeinflussen (z. B. exakte EDTA-Matrix nicht spezifiziert, keine validierte Chargengröße vorgegeben, kein Nachweis des Einflusses von hämolytischem oder lipämischem Plasma, Matrixeffekt in vier unterschiedlichen Plasmachargen gezeigt).

Darüber hinaus erklärte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass er bereits für andere Teva-Präparate als Reaktion auf die von der FDA erhobenen Bedenken eine Reihe von Wiederholungen bzw. erneute Analysen von bioanalytischen Studien durchgeführt habe, die durch die Befunde in den Einrichtungen von Cetero Research möglicherweise betroffen waren. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der Ansicht, dass die zufriedenstellenden Ergebnisse dieser erneuten Analysen den Schluss nahe legen, dass das Endergebnis der Studie zu Cilazapril Teva nicht durch die von Cetero Research in Houston durchgeführten bioanalytischen Analysen beeinflusst worden war. Im Hinblick auf Cilazapril Teva erklärte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen allerdings, dass zur Studie 2005-980 keine Studienproben verfügbar sind und daher keine Möglichkeit besteht, die Daten erneut zu analysieren. Daher wird die Studie wiederholt werden, wobei die Endergebnisse voraussichtlich bis Ende Juni 2013 vorliegen werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwies auch auf vergleichbare Auflösungsdaten für die Cilazapril-Teva-Tabletten und das Referenzarzneimittel, die mithilfe von drei unterschiedlichen Auflösungsmedien gewonnen wurden (0,1 N HCl, Acetatpuffer mit pH 4,5 und Phosphatpuffer mit pH 6,8). In allen drei Medien setzten beide Arzneimittel mehr als 85 % oder nahezu 85 % des Arzneimittelwirkstoffs innerhalb von 15 Minuten und mehr als 95 % innerhalb von 20 Minuten frei. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erklärte, dass die errechneten f_2 -Werte in allen drei Medien auf eine Ähnlichkeit der Auflösung zwischen den Arzneimitteln hindeuteten und er deshalb die Wahrscheinlichkeit, dass sich das Arzneimittel im Magen auflöst, für hoch hält. Aufgrund der guten Wasserlöslichkeit der Verbindung ist nicht zu erwarten, dass die entstandene Lösung später bei höheren pH-Werten im Darm präzipitiert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war deshalb der Ansicht, dass die Formulierung dieses schnell freisetzenden Arzneimittels nur einen geringen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben wird, wie dies durch die guten Punktschätzungen für AUC- und $C_{\max}$ -Werte in Studie 2005-980 untermauert wird.

Schließlich hob der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hervor, dass im regelmäßig aktualisierten Sicherheitsbericht (PSUR) Nr. 383/01/12 vom 13. Februar 2012 keine Zunahme der Anzahl von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Cilazapril berichtet wurde. In diesem Bericht, der den Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis zum 31. Dezember 2011 abdeckt, wurden zwei Fallberichte ermittelt, bei denen es sich jeweils um medizinisch bestätigte Berichte handelte, in denen nicht schwerwiegende Nebenwirkungen beschrieben wurden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war der Ansicht, dass die in diesem PSUR dargelegten Daten das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cilazapril Teva nicht beeinflusst hätten.

Der CHMP wertete die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus und nahm zur Kenntnis, dass dieser eine Reihe von Studien wiederholt hatte und die dabei generierten Daten mit denen übereinstimmten, die von Cetero Research erhalten wurden, obwohl der zur Beantwortung der Fragen eingereichten Dokumentation keine Unterlagen zu diesen Studien beigelegt wurden, um dies zu stützen. Der CHMP war der Ansicht, dass diese Ergebnisse nicht extrapoliert werden könnten, um die Zuverlässigkeit der zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie 2005-980 zu bestätigen. Er nahm zudem die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen durchgeführte Prüfung der Studie 2005-980 und der Qualität des bioanalytischen Berichts sowie die berichtete Ähnlichkeit zwischen den von Cetero Research erhaltenen Ergebnissen und denen, die in wiederholten Studien/Analysen zu anderen Arzneimitteln ermittelt wurden, zur Kenntnis. Es wurden auch die hohe Löslichkeit des Arzneimittelwirkstoffs im gesamten physiologischen pH-Bereich und die Ähnlichkeit der Auflösung zwischen Cilazapril Teva und dem Referenzarzneimittel anerkannt. Allerdings betrachtete der CHMP diese allgemeinen Daten als unzulänglich, um insbesondere die Bioäquivalenz von Cilazapril Teva und seinem EU-Referenzarzneimittel gewährleisten zu können. Der CHMP nahm zudem zur Kenntnis, dass es aufgrund des Nichtvorhandenseins von verfügbaren Proben nicht möglich war, die Proben aus der klinischen Studie erneut zu analysieren, um die Validität der ursprünglichen Ergebnisse zu prüfen. Allerdings wurde vom CHMP die Absicht des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Studie zu wiederholen, anerkannt, wobei die Endergebnisse voraussichtlich bis Ende Juni 2013 verfügbar sein werden. Der CHMP nahm zudem die PSUR-Daten zur Kenntnis, die auf keinerlei Sicherheitsbedenken hindeuteten, doch reicht dies nicht zur Bestätigung der Bioäquivalenz des Arzneimittels aus.

Abschließend war der CHMP der Ansicht, dass die zulassungsrelevante Bioäquivalenzstudie aufgrund der potenziellen Mängel bei der Durchführung von bioanalytischen Studien in den Einrichtungen von Cetero Research ungültig ist. Angesichts der ernsthaften Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie 2005-980, die zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde, und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Cilazapril Teva und seinem EU-Referenzarzneimittel konnte der CHMP keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz von Cilazapril Teva ziehen. Der CHMP war der Meinung, dass die früheren Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bioäquivalenz durch eine Wiederholung der Bioäquivalenzstudie bestätigt werden müssen.

Übergreifende Schlussfolgerung und Nutzen-Risiko-Verhältnis

Nach Bewertung der verfügbaren Daten hatte der CHMP infolge der Feststellungen bei der Inspektion der Einrichtungen von Cetero Research in Houston (Texas, USA) weiterhin ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Zuverlässigkeit und Richtigkeit der Daten aus der entscheidenden zulassungsrelevanten Bioäquivalenzstudie, die zur Stützung der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde. Daher und aufgrund des Fehlens einer zuverlässigen, speziell ausgelegten Bioäquivalenzstudie zum Nachweis der Bioäquivalenz von Cilazapril Teva und seinem EU-Referenzarzneimittel kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cilazapril Teva nicht als günstig erachtet werden.

Der CHMP empfahl daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bis angemessene Bioäquivalenzdaten zur Verfügung gestellt werden.

Begründung für die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Cilazapril Teva und zugehörige Bezeichnungen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten angesichts der Bedenken, die durch die Feststellungen bei der Inspektion in den Einrichtungen von Cetero Research im Hinblick auf die Zuverlässigkeit der Daten erhoben wurden, Anlass für ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz von Cilazapril Teva und zugehörigen Bezeichnungen mit dem EU-Referenzarzneimittel gaben.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht angemessen waren, um die ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz von Cilazapril Teva und zugehörigen Bezeichnungen mit dem EU-Referenzarzneimittel auszuräumen.
- Der Ausschuss vertritt die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cilazapril Teva und zugehörige Bezeichnungen in Anbetracht der ernsthafte Zweifel im Hinblick auf die Beweismittel zum Nachweis der Bioäquivalenz nicht bestätigt werden kann.

empfahl der Ausschuss daher die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Cilazapril Teva und zugehörige Bezeichnungen gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG, da

- a. das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als günstig erachtet werden kann und
- b. die Angaben, welche den Antrag gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG stützen, nicht als korrekt erachtet werden können.

Die Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind in Anhang III des Gutachtens des CHMP angeführt.