

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή των αδειών
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Cilazapril Teva και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ότι, κατόπιν επιθεώρησης, διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τον τρόπο διενέργειας βιοαναλυτικών μελετών στις εγκαταστάσεις της Cetero Research στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ) κατά την περίοδο από τον Απρίλιο του 2005 έως τον Ιούνιο του 2010. Κατά την επιθεώρηση διαπιστώθηκαν σοβαρές περιπτώσεις αντιδεοντολογικής συμπεριφοράς και παραβίασης της ομοσπονδιακής νομοθεσίας όπως, μεταξύ άλλων, παραποίηση εγγράφων και χειραγώγηση δειγμάτων. Οι διαπιστώσεις αυτές δεν αφορούν τις λοιπές εγκαταστάσεις της Cetero Research.

Εντός Ευρωπαϊκής Ένωσης τέθηκε το ζήτημα των επιπτώσεων που θα μπορούσαν να έχουν αυτά τα ευρήματα στις άδειες κυκλοφορίας αρκετών φαρμακευτικών προϊόντων. Ο EMA, η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)) και η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) κίνησαν διαδικασία για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση όλων των φακέλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιλαμβάνουν μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν στις προαναφερθείσες εγκαταστάσεις κατά την υπό εξέταση χρονική περίοδο. Την 1η Αυγούστου 2012, το Ηνωμένο Βασίλειο κίνησε διαδικασία παραπομπής βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα επίμαχα προϊόντα που είχαν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε εθνικό επίπεδο. Ζητήθηκε από τη CHMP να αξιολογήσει το κατά πόσον οι ελλείψεις στον τρόπο διενέργειας των βιοαναλυτικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν από τη Cetero Research στις εγκαταστάσεις στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ) επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου των επίμαχων φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία διενεργήθηκαν μελέτες ή αναλύθηκαν δείγματα από την Cetero Research κατά την εξεταζόμενη χρονική περίοδο πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Το Cilazapril Teva περιέχει σιλαπραζίλη, έναν πυριδαζινικό αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολέας ACE) ο οποίος χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι αρχικές αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για τα δισκία Cilazapril Teva υποστηρίχθηκαν με μία βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας (μελέτη 2005-980) στην οποία το Cilazapril Teva συγκρίθηκε με το προϊόν αναφοράς Vascace που κυκλοφορεί στην ΕΕ, δείγματα του οποίου αναλύθηκαν από τη BA Research International (πλέον Cetero Research) μεταξύ της 26ης Μαΐου 2005 και της 20ής Δεκεμβρίου 2005. Το Cilazapril Teva διατίθεται υπό μορφή δισκίων 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg και 5 mg.

Στις απαντήσεις του στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) δήλωσε ότι η βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας 2005-980 που διενεργήθηκε για το Cilazapril Teva πληρούσε τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας (σημιακές εκτιμήσεις της τάξης του 93,4% και 100% για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) 0-4h και τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), αντιστοίχως) που προβλέπονται στην κατευθυντήρια γραμμή για τη διερεύνηση της βιοϊσοδυναμίας. Η ποιότητα της έκθεσης βιοανάλυσης ελέγχθηκε εσωτερικά από τον ΚΑΚ και κρίθηκε καλή βάσει των κατευθυντήριων γραμμών που ίσχυαν τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή («Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation» (Κατευθυντήρια γραμμή για τον κλάδο - Επικύρωση βιοαναλυτικών μεθόδων), Μάιος 2001). Δεν διαπιστώθηκαν παρά ήσσονος σημασίας ελλείψεις, οι οποίες δεν θεωρήθηκαν ότι επηρεάζουν το αποτέλεσμα της κλινικής βιοϊσοδυναμίας (π.χ. δεν προσδιορίστηκε η επακριβής μορφή του ρυθμιστικού διαλύματος EDTA, δεν παρασχέθηκαν πληροφορίες σχετικά με το επικυρωμένο μέγεθος παρτίδας, δεν καταδείχθηκε η επίδραση σε αιμολυμένο ή λιπαιμικό πλάσμα και σε 4 διαφορετικές παρτίδες πλάσματος διαπιστώθηκαν φαινόμενα που οφείλονται στο ρυθμιστικό διάλυμα).

Επιπλέον, ο ΚΑΚ δήλωσε ότι, κατόπιν των ανησυχιών που εκφράστηκαν από τον FDA, προέβη σε επανάληψη ή επανέλεγχο των βιοαναλυτικών μελετών άλλων προϊόντων της Teva που πιθανώς επηρεάζονται από τα ευρήματα τα οποία αφορούν τη Cetero Research. Ο ΚΑΚ έκρινε ότι τα ικανοποιητικά αποτελέσματα αυτών των επαναληπτικών αναλύσεων υποδεικνύουν ότι το τελικό αποτέλεσμα της μελέτης του Cilazapril Teva δεν επηρεάστηκε από τις βιοαναλυτικές μελέτες που διενεργήθηκαν στις εγκαταστάσεις της Cetero Research στο Χιούστον. Ωστόσο, πάντα για το Cilazapril Teva, ο ΚΑΚ δήλωσε ότι τα δείγματα της μελέτης 2005-980 δεν υπάρχουν πλέον και ότι, ως εκ τούτου, δεν υπάρχει δυνατότητα επαναληπτικής ανάλυσης των δεδομένων. Κατά συνέπεια, η μελέτη θα επαναληφθεί και τα τελικά αποτελέσματα αναμένεται να είναι έτοιμα μέχρι τα τέλη Ιουνίου του 2013.

Ο ΚΑΚ αναφέρθηκε επίσης στα συγκριτικά δεδομένα σχετικά με την διάλυση των δισκίων Cilazapril Teva και του προϊόντος αναφοράς σε τρία διαφορετικά μέσα διάλυσης (0,1 N HCl, οξικό ρυθμιστικό διάλυμα με pH 4,5 και φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα με pH 6,8). Και στα τρία μέσα, αμφότερα τα

προϊόντα αποδέσμευσαν περίπου ή περισσότερο από 85% του φαρμάκου εντός 15 λεπτών και περισσότερο από 95% του φαρμάκου εντός 20 λεπτών. Ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι, επειδή οι προκύπτουσες τιμές του συντελεστή f_2 υπέδειξαν ομοιότητα των φαρμάκων ως προς τη διάλυση και στα τρία μέσα, έκρινε ότι η πιθανότητα αποδέσμευσης του φαρμάκου στο στομάχι είναι υψηλή. Λόγω δε της καλής υδατοδιαλυτότητας της ένωσης, η μεταγενέστερη κατακρήμνιση του προκύπτοντος διαλύματος στο έντερο σε υψηλότερες τιμές pH είναι απίθανη. Κατά συνέπεια, ο ΚΑΚ πρόβη στην εκτίμηση ότι η σύνθεση του συγκεκριμένου προϊόντος άμεσης αποδέσμευσης έχει ελάχιστη επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα, γεγονός το οποίο ενισχύεται από τις καλές σημειακές εκτιμήσεις για την AUC και τη C_{max} στη μελέτη 2005-980.

Τέλος, ο ΚΑΚ επεσήμανε ότι στην έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) αριθ. 383/01/12, με ημερομηνία 13 Φεβρουαρίου 2012, δεν αναφέρθηκε αυξημένος αριθμός ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια της σιλαζαπρίλης. Η έκθεση καλύπτει την περίοδο από την 1η Ιανουαρίου 2009 έως την 31η Δεκεμβρίου 2011 και περιλαμβάνει δύο ιατρικά επιβεβαιωμένες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες όμως δεν ήταν σοβαρές. Ο ΚΑΚ είναι της άποψης ότι τα δεδομένα που παρατίθενται στην εν λόγω ΕΠΠΑ δεν επηρεάζουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Cilazapril Teva.

Η CHMP αξιολόγησε τις απαντήσεις του ΚΑΚ και επεσήμανε ότι ο ΚΑΚ επανάλαιβε μεν σειρά μελετών, τα δεδομένα των οποίων συμπίπτουν με τα δεδομένα που προέκυψαν από τις μελέτες της Cetero Research, χωρίς όμως να συμπεριλάβει στην τεκμηρίωση των απαντήσεων του αναλυτικά στοιχεία εις επίρρωση των ευρημάτων του. Η CHMP έκρινε ότι αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιβεβαιώσουν την αξιοπιστία της βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας 2005-980. Η CHMP έλαβε επίσης υπό σημείωση την επανεξέταση της μελέτης 2005-980 από τον ΚΑΚ, την ποιότητα της έκθεσης βιοανάλυσης και την ομοιότητα που διαπιστώθηκε μεταξύ των αποτελεσμάτων της Cetero Research και των αποτελεσμάτων των επαναληπτικών μελετών/αναλύσεων άλλων φαρμάκων. Επίσης, έκρινε αποδεκτή την υψηλή διαλυτότητα της ουσίας του φαρμάκου στο φυσιολογικό εύρος τιμών pH καθώς και την ομοιότητα του Cilazapril Teva και του προϊόντος αναφοράς ως προς τη διάλυση. Παρόλα αυτά, η CHMP έκρινε ότι τα γενικά αυτά δεδομένα δεν παρέχουν επαρκείς διασφαλίσεις, ιδίως σε ό,τι αφορά τη βιοϊσοδυναμία του Cilazapril Teva και του συναφούς προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ. Η CHMP έλαβε υπό σημείωση το γεγονός ότι λόγω της μη διαθεσιμότητας των δειγμάτων της κλινικής δοκιμής δεν κατέστη εφικτή η επαναληπτική ανάλυσή τους ώστε να ελεγχθεί η εγκυρότητα των αρχικών πορισμάτων, πλην όμως αναγνώρισε την πρόθεση του ΚΑΚ να επανάλαιβε τη μελέτη, τα τελικά αποτελέσματα της οποίας αναμένονται μέχρι τα τέλη Ιουνίου του 2013. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τα δεδομένα της ΕΠΠΑ τα οποία, παρόλο που δεν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια, δεν επαρκούν για την επιβεβαίωση της βιοϊσοδυναμίας του προϊόντος.

Εν κατακλείδι, η CHMP έκρινε ότι οι δυνητικές ελλείψεις στον τρόπο διενέργειας των βιοαναλυτικών μελετών στις εγκαταστάσεις της Cetero Research καθιστούν άκυρη τη βασική μελέτη βιοϊσοδυναμίας. Κατά συνέπεια, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων της κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας 2005-980 που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και ελλείψει αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Cilazapril Teva και του συναφούς προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η CHMP δεν ήταν σε θέση να αποφανθεί επί της βιοϊσοδυναμίας του Cilazapril Teva. Ως εκ τούτου, διατύπωσε τη γνώμη ότι τα προηγούμενα πορίσματα σχετικά με τη βιοϊσοδυναμία πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω επανάληψης της μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Γενικό πόρισμα και σχέση οφέλους-κινδύνου

Κατόπιν αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων και λόγω των ευρημάτων από την επιθεώρηση των εγκαταστάσεων της Cetero Research στο Χιούστον (Τέξας, ΗΠΑ), η CHMP εξακολουθεί να διατηρεί σοβαρές αμφιβολίες ως προς την αξιοπιστία και την ορθότητα των δεδομένων της κρίσιμης βασικής μελέτης βιοϊσοδυναμίας που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Επομένως, σε συνδυασμό και με την απουσία αξιόπιστης μελέτης βιοϊσοδυναμίας ειδικά για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Cilazapril Teva και του συναφούς προϊόντος αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Cilazapril Teva δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας έως ότου παρασχεθούν επαρκή δεδομένα βιοϊσοδυναμίας.

Λόγοι για την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία βάσει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για το Cilazapril Teva και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.
- Η επιτροπή έκρινε ότι από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτουν σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Cilazapril Teva και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ, λόγω των ανησυχιών που διατυπώθηκαν σχετικά με την αξιοπιστία των δεδομένων κατόπιν της επιθεώρησης στις εγκαταστάσεις της Cetero Research.
- Η επιτροπή έκρινε ότι οι απαντήσεις του ΚΑΚ δεν άρουν ικανοποιητικά τις σοβαρές αμφιβολίες ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Cilazapril Teva και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του με το προϊόν αναφοράς που κυκλοφορεί στην ΕΕ.
- Η επιτροπή είναι της γνώμης ότι, λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Cilazapril Teva και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Cilazapril Teva και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, διότι

- α) η σχέση οφέλους-κινδύνου δεν μπορεί να θεωρηθεί θετική και
- β) τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση όπως προβλέπεται στο άρθρο 10 της οδηγίας 2001/83/EK δεν μπορούν να θεωρηθούν ορθά.

Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CHMP.