

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Cilazapril Teva a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Úřad pro potraviny a léčiva Spojených států (Food and Drug Administration, FDA) informoval Evropskou agenturu pro léčivé přípravky, že po inspekci se objevily pochybnosti ohledně provádění bioanalytických studií provedených v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) v období od dubna 2005 do června 2010. Inspekce zjistila závažné případy profesního pochybení a porušení federálních zákonů včetně falšování dokumentů a manipulace se vzorky. Další pracoviště společnosti Cetero Research nebyla dotčena.

Evropská unie byla toho názoru, že toto zjištění by mohlo mít dopad na rozhodnutí o registraci řady léčivých přípravků. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA), výbor CMD(h) a CHMP zahájily proces za účelem vyhledání a přezkoumání dokumentace veškerých léčivých přípravků, které zahrnují studie provedené ve výše zmíněném zařízení v daném časovém období. Spojené království zahájilo dne 1. srpna 2012 přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro zjištěné přípravky registrované vnitrostátními postupy. Výbor CHMP byl požádán, aby zhodnotil, zda mají nedostatky v provádění bioanalytických studií provedených v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) vliv na poměr přínosů a rizik dotčených léčivých přípravků, a aby vydal své stanovisko ohledně zachování, pozměnění, pozastavení nebo stažení rozhodnutí o registraci pro registrované léčivé přípravky, pro něž byly studie nebo analýza vzorků v daném časovém období provedeny ve společnosti Cetero Research.

Přípravek Cilazapril Teva obsahuje cilazapril, pyridazinový inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitor ACE) používaný k léčbě hypertenze a městnavého srdečního selhání. Výchozí žádost o registraci přípravku Cilazapril Teva tablety byla podpořena jedinou stěžejní studií bioekvivalence (studie 2005-980), porovnávající přípravek Cilazapril Teva s referenčním přípravkem Vasace registrovaným v EU, přičemž vzorky byly analyzovány společností BA Research International (nyní Cetero Research) v období od 26. května 2005 do 20. prosince 2005. Přípravek Cilazapril Teva je k dispozici ve formě 0,5mg, 1mg, 2,5mg a 5mg tablet.

V odpovědi na seznam otázek výboru CHMP držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že stěžejní studie bioekvivalence 2005-980 provedená u přípravku Cilazapril Teva splňuje kritéria bioekvivalence (bodové odhady 93,4 % a 100 % pro AUC₀₋₄, respektive C_{max}) z hlediska Pokynů pro zkoumání bioekvivalence. Kvalitu bioanalytické zprávy kontroloval interně držitel rozhodnutí o registraci a na základě v té době platného pokynu ji považoval za dobrou (Pokyny pro průmysl – Validace bioanalytické metody, květen 2001). Byly zjištěny pouze mírné nedostatky, u kterých se má za to, že neovlivňují výsledek klinické bioekvivalence (např. nebyla přesně specifikována matrix EDTA, nebyla udána velikost validované šarže, nebyl uveden vliv hemolytické nebo lipidemické plazmy, nebyl prokázán vliv matrix u 4 různých šarží plazmy).

Držitel rozhodnutí o registraci dále uvedl, že v reakci na pochybnosti vyjádřené úřadem FDA již provedl řadu opakovaných analýz bioanalytických studií, které mohly být ovlivněny výsledky získanými ve společnosti Cetero Research u dalších přípravků Teva. Držitel rozhodnutí o registraci byl toho názoru, že uspokojivé výsledky opakovaných analýz naznačují, že konečný výsledek studie přípravku Cilazapril Teva nebyl ovlivněn bioanalytickými analýzami provedenými ve společnosti Cetero Research v Houstonu. U přípravku Cilazapril Teva držitel rozhodnutí o registraci nicméně uvedl, že nejsou k dispozici žádné vzorky ze studie 2005-980, a není proto možné údaje opětovně analyzovat. Studie proto bude zopakována, přičemž konečné výsledky se očekávají na konci června 2013.

Držitel rozhodnutí o registraci se odvolává také na srovnávací údaje týkající se rozpustnosti přípravku Cilazapril Teva tablety a referenčního přípravku s použitím tří různých rozpouštěcích médií (0,1 N HCl, acetátový pufr s pH 4,5, fosfátový pufr s pH 6,8). Ve všech třech médiích došlo u obou přípravků k uvolnění více než 85 % nebo téměř 85 % léčivé látky do 15 minut a více než 95 % do 20 minut. Držitel rozhodnutí o registraci konstatoval, že vypočtené hodnoty f₂ ukazují na podobnou rozpustnost léčivých přípravků ve všech třech médiích, a konstatoval proto, že je vysoká pravděpodobnost, že se léčivo v žaludku uvolňuje. Vzhledem k dobré rozpustnosti sloučeniny ve vodě se neočekává, že by výsledný roztok při vyšších hodnotách pH dále ve střevě precipitoval. Držitel rozhodnutí o registraci je proto názoru, že léková forma tohoto přípravku s okamžitým uvolňováním má pouze malý vliv na biologickou dostupnost, což podporují dobré bodové odhady AUC a C_{max} ve studii 2005-980.

Konečně, držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (PSUR) č. 383/01/12 ze dne 13. února 2012 neudává zvýšený počet bezpečnostních rizik

u cilazaprilu. Zpráva pokrývá období od 1. ledna 2009 do 31. prosince 2011 a zjistila dvě případová hlášení, přičemž v obou případech se jednalo o lékařsky potvrzená hlášení popisující nežádoucí nežádoucí reakce. Držitel rozhodnutí o registraci uvádí, že údaje uvedené v této zprávě PSUR neovlivňují poměr přínosů a rizik pro přípravek Cilazapril Teva.

Výbor CHMP vyhodnotil odpovědi držitele rozhodnutí o registraci a vzal v úvahu, že držitel rozhodnutí o registraci zopakoval řadu studií poskytujících údaje, která jsou v souladu s údaji získanými ve společnosti Cetero Research, i když k dokumentaci v rámci odpovědi nebyly přiloženy žádné podrobnosti těchto studií, které by to potvrzovaly. Výbor CHMP je toho názoru, že tyto výsledky nemohou být extrapolovány, aby potvrdily spolehlivost stěžejní studie bioekvivalence 2005-980. Výbor CHMP vzal také v úvahu, že držitel rozhodnutí o registraci přezkoumal studii 2005-980 a kvalitu bioanalytické zprávy, a udávanou podobnost mezi výsledky získanými ve společnosti Cetero Research a výsledky zjištěnými v opakovaných studiích/analýzách dalších léčivých přípravků. Zvážen byl také vysoce rozpustný charakter léčivé látky ve fyziologickém rozmezí pH a podobná rozpustnost přípravku Cilazapril Teva a referenčního přípravku. Výbor CHMP nicméně nepovažuje tyto obecné údaje za dostatečné ujištění, zvláště pokud se týká bioekvivalence přípravku Cilazapril Teva vůči referenčnímu přípravku registrovanému v EU. Výbor CHMP vzal v úvahu také, že kvůli nedostupnosti vzorků není možné znovu analyzovat vzorky z klinické studie za účelem kontroly validity původních zjištění, nicméně výbor zvážil i záměr držitele rozhodnutí o registraci studii opakovat, přičemž konečné výsledky mají být k dispozici koncem června 2013. Výbor CHMP vzal v úvahu také údaje ze zprávy PSUR, které nenaznačují žádná bezpečnostní rizika, nicméně nejsou dostačující k potvrzení bioekvivalence přípravku.

V závěru došel výbor CHMP k názoru, že možné nedostatky při provádění bioanalytických studií v zařízeních společnosti Cetero Research vedly k neplatnosti stěžejní studie bioekvivalence. Vzhledem k závažným pochybnostem týkajícím se spolehlivosti a správnosti údajů z kritické stěžejní studie bioekvivalence 2005-980 předložené na podporu registrace a vzhledem k absenci spolehlivé studie bioekvivalence specificky navržené ke stanovení bioekvivalence přípravku Cilazapril Teva s jeho referenčním přípravkem registrovaným v EU, není výbor CHMP schopen učinit závěr ohledně bioekvivalence přípravku Cilazapril Teva. Výbor CHMP byl toho názoru, že předchozí závěry týkající se bioekvivalence bude nutné potvrdit opakováním studie bioekvivalence.

Celkový závěr a poměr přínosů a rizik

Po zhodnocení dostupných údajů přetrvávají ve výboru CHMP i nadále závažné pochybnosti vzhledem k nálezům inspekce v zařízeních společnosti Cetero Research v Houstonu (Texas, USA) ohledně spolehlivosti a správnosti údajů z kritické stěžejní studie bioekvivalence předložené na podporu registrace. Z toho důvodu a též vzhledem k absenci spolehlivé studie bioekvivalence specificky navržené ke stanovení bioekvivalence přípravku Cilazapril Teva s referenčním přípravkem registrovaným v EU nelze považovat poměr přínosů a rizik přípravku Cilazapril Teva za příznivý.

Výbor CHMP proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci, dokud nebudou k dispozici adekvátní údaje týkající se bioekvivalence.

Zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Cilazapril Teva a přípravky souvisejících názvů;
- výbor vzal v úvahu, že dostupné údaje jsou kvůli obavám týkajícím se spolehlivosti údajů na základě nálezů inspekce v zařízeních společnosti Cetero Research důvodem k závažným pochybnostem ohledně důkazů o bioekvivalenci přípravku Cilazapril Teva a přípravků souvisejících názvů s referenčním přípravkem registrovaným v EU;
- výbor byl toho názoru, že odpovědi držitele rozhodnutí o registraci dostatečně nevyvracejí závažné pochybnosti týkající se důkazů bioekvivalence přípravku Cilazapril Teva a přípravků souvisejících názvů s referenčním přípravkem registrovaným v EU;
- výbor je toho názoru, že vzhledem k závažným pochybnostem ohledně důkazů bioekvivalence nelze potvrdit pozitivní poměr přínosů a rizik přípravku Cilazapril Teva a přípravků souvisejících názvů;

výbor proto doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro přípravek Cilazapril Teva a přípravky souvisejících názvů podle článku 116 směrnice 2001/83/ES, protože

- a. poměr přínosů a rizik nelze považovat za příznivý a
- b. podrobné údaje na podporu žádosti podle článku 10 směrnice 2001/83/ES nelze považovat za správné.

Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze III stanoviska výboru CHMP.