

II PRIEDAS

Mokslinės išvados ir pagrindas sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą

Mokslinės išvados

Cilazapril Teva ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) informavo Europos vaistų agentūrą (EMA), kad atlikus patikrinimą, iškilo nerimą keliančių klausimų dėl 2005 m. balandžio mėn. – 2010 m. birželio mėn. „Cetero Research“ tyrimų centre Hjustone (Teksasas, JAV) atliktų bioanalizės tyrimų vykdymo tvarkos. Patikrinimo metu nustatyta svarbių tyrimų vykdymo tvarkos trūkumų ir sunkių federalinių teisės aktų pažeidimo atvejų, įskaitant dokumentų klastojimą ir manipuliaciją mėginiais. Tai neturėjo poveikio kitiems „Cetero Research“ tyrimo centrams.

Nuspręsta, kad Europos Sąjungoje tai gali turėti poveikį kelių vaistinių preparatų rinkodaros teisėms. EMA, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) inicijavo procedūrą, kad galėtų nustatyti ir įvertinti visų vaistinių preparatų dokumentų rinkinius, kuriuose aprašyti nustatyti laikotarpiu pirmiau minėtame tyrimų centre atlikti tyrimai. 2012 m. rugpjūčio 1 d. Jungtinė Karalystė pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl nustatytų preparatų, kurių rinkodaros teisės suteiktos taikant nacionalines procedūras. CHMP paprašyta įvertinti, ar Hjustone įsikūrusiame „Cetero Research“ tyrimų centre atliktų bioanalizės tyrimų vykdymo tvarkos trūkumai neturi poveikio susijusių vaistinių preparatų naudai ir rizikai santykiui, ir pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių rinkodaros teisės jau suteiktos ir kurių tyrimai nustatyti laikotarpiu buvo atliekami arba su kuriais susiję mėginiai buvo analizuojami „Cetero Research“, rinkodaros teisių, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šias teises reikėtų palikti galioti.

Cilazapril Teva sudėtyje yra cilazaprilo – piridazino, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriausias, kuriuo gydoma hipertenzija ir kongestinis širdies nepakankamumas. Kartu su pirminėmis paraiškomis gauti Cilazapril Teva tablečių rinkodaros teisę pateiktas vienintelis pagrindinis biologinio lygiavertiškumo tyrimas (tyrimas 2005-980), kurį atliekant Cilazapril Teva buvo lyginamas su ES patvirtintu referenciniu preparatu Vaspace ir su kuriuo susiję mėginiai 2005 m. gegužės 26 d. – gruodžio 20 d. buvo analizuojami „BA Research International“ (dabar – „Cetero Research“). Cilazapril Teva tiekiamas 0,5, 1, 2,5 ir 5 mg tabletėmis.

Atsakydamas į CHMP parengto klausimų sąrašo klausimus, rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad, atsižvelgiant į biologinio lygiavertiškumo tyrimo gaires, pagrindinio Cilazapril Teva biologinio lygiavertiškumo tyrimo 2005-980 duomenys atitiko biologinio lygiavertiškumo kriterijus (taškiniai įverčiai: plotas po kreive nuo 0 iki 4 val. (AUC_{0-4h}): 93,4 %; didžiausia koncentracija (C_{max}): 100 %). Rinkodaros teisės turėtojas atliko bioanalizės ataskaitos kokybės vidaus patikrinimą ir nusprendė, kad, atsižvelgiant į tuo metu taikytas Bioanalizės metodų tikrinimo ir patvirtinimo gaires žmonėms (angl. *Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation*, 2001 m. gegužės mėn.), ji buvo parengta tinkamai. Nustatyta tik nedidelių trūkumų, kurie, manyta, neturi įtakos klinikinių biologinio lygiavertiškumo tyrimų rezultatams (pvz., nepatikslinta EDTA matrica, nenurodytas patikrintų ir patvirtintų serijų dydis, poveikis hemolizinei ar lipeminei plazmai ir matricos poveikis 4 skirtingų serijų plazmoje).

Be to, rinkodaros teisės turėtojas nurodė, kad reaguodamas į FDA iškilusius nerimą keliančius klausimus, jau atliko keletą pakartotinių kitų „Teva“ preparatų bioanalizės tyrimų, kuriems galėjo turėti įtaką „Cetero Research“ patikrinimo metu nustatyti faktai, arba pakartotojų tyrimų metu atliktus bandinių tyrimus. Rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, jog, atsižvelgiant į reikalavimus atitinkančius šių pakartotinių analizių rezultatus, galima teigti, kad Hjustone „Cetero Research“ atliktos bioanalizės neturėjo įtakos galutiniams Cilazapril Teva tyrimo rezultatams. Tačiau, dėl Cilazapril Teva, rinkodaros teisės turėtojas nurodė, kad tyrimo 2005-980 metu tirtų mėginių nebėra, todėl galimybės atlikti pakartotinę duomenų analizę nėra. Dėl šios priežasties tyrimas bus pakartotas, o galutinius rezultatus tikimasi parengti iki 2013 m. birželio mėn. pabaigos.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat užsiminė apie palyginamuosius Cilazapril Teva tablečių ir referencinio preparato tirpumo duomenis, gautus naudojant tris skirtingas tirpumo terpes (0,1 N HCl, 4,5 pH acetato buferį ir 6,8 pH fosfato buferį). Visose trijose terpėse iš abiejų preparatų per 15 minučių išsiskyrė daugiau kaip arba beveik 85 %, o per 20 minučių – daugiau kaip 95 % vaistinės medžiagos. Rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad iš apskaičiuotų panašumo faktoriaus f₂ verčių matyti, jog vaistinių preparatų tirpumas visose trijose terpėse panašus, todėl laikėsi nuomonės, jog tikimybė, kad iš vaistinio preparato vaistas išsiskirs skrandyje yra didelė. Manoma, jog dėl to, kad šis junginys gerai tirpsta vandenyje, vėliau, susidariusiam tirpalui patekus į žarnyną, dėl didesnio rūgštingumo vaisto nuosėdų nesudarys. Todėl rinkodaros teisės turėtojas laikėsi nuomonės, kad

šio greito atpalaidavimo preparato farmacinė forma neturės didelės įtakos jo biologiniam įsisavinamumui, ir tai patvirtina tyrimo 2005-980 metu nustatyti palankūs taškiniai AUC ir C_{max} įverčiai.

Galiausiai rinkodaros teisės turėtojas atkreipė dėmesį, kad 2012 m. vasario 13 d. periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (PSUR) Nr. 383/01/12 nurodyta ne daugiau nerimą dėl cilazaprilo saugumo sukėlusių atvejų, nei anksčiau. Šiame protokole, kuris apima laikotarpį nuo 2009 m. sausio 1 d. iki 2011 m. gruodžio 31 d., nurodytos dvi pavienių atvejų ataskaitos, t. y. gydytojų patvirtinti pranešimai, kuriuose aprašytos kelios nesunkios nepageidaujamos reakcijos. Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė manantis, kad šiame PSUR aprašyti duomenys neturi poveikio Cilazapril Teva naudos ir rizikos santykiui.

CHMP įvertino rinkodaros teisės turėtojo pateiktus atsakymus ir atkreipė dėmesį, kad jis pakartojo kelis tyrimus ir surinko duomenų, kurie neprieštaravo „Cetero Research“ gautiems duomenims, nors išsamūs šių tyrimų duomenys, kurie patvirtintų tą faktą, nebuvo įtraukti į atsakymo dokumentus. CHMP laikėsi nuomonės, kad šių rezultatų negalima ekstrapoliuoti pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo 2005-980 patikimumui patvirtinti. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į rinkodaros teisės turėtojo atliktą tyrimo 2005-980 ir bioanalizės ataskaitos kokybės peržiūrą ir nustatytą „Cetero Research“ gautų rezultatų ir pakartotinių kitų vaistinių preparatų tyrimų ir (arba) analizės rezultatų panašumą. Taip pat pripažinta, kad fiziologinio rūgštingumo spektro terpėse vaistinė medžiaga yra labai tirpi ir kad Cilazapril Teva ir referencinis preparatas yra panašaus tirpumo. Tačiau, CHMP laikėsi nuomonės, kad šių bendro pobūdžio duomenų nepakanka abejonėms dėl Cilazapril Teva biologinio lygiavertiškumo ES patvirtintam referenciniam preparatui išsklaidyti. CHMP taip pat atkreipė dėmesį, kad kadangi nebėra su atliktu klinikiu tyrimu susijusių mėginių, negalima patikrinti pirminių jų tyrimo rezultatų pagrįstumo, tačiau atsižvelgė į tai, kad rinkodaros teisės turėtojas ketino pakartoti tyrimą, kurio galutinius rezultatus tikimasi gauti iki 2013 m. birželio mėn. pabaigos. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į PSUR duomenis, kurie nesukėlė jokių nerimą keliančių klausimų dėl vaisto saugumo, tačiau nusprendė, kad jų nepakanka preparato biologiniam lygiavertiškumui patvirtinti.

Taigi, CHMP laikėsi nuomonės, kad dėl galimų „Cetero Research“ tyrimų centre atliktų bioanalizės tyrimų vykdymo tvarkos trūkumų pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo duomenys yra niekiniai. Todėl, atsižvelgdamas į rimtas abejones dėl kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pateikto itin svarbaus pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo 2005-980 duomenų patikimumo ir teisingumo ir nesant patikimo biologinio lygiavertiškumo tyrimo, kuris patvirtintų, kad Cilazapril Teva biologiškai lygiavertis ES patvirtintam referenciniam preparatui, CHMP negalėjo padaryti išvadų dėl Cilazapril Teva biologinio lygiavertiškumo. CHMP laikėsi nuomonės, kad ankstesnes išvadas dėl biologinio lygiavertiškumo reikės patvirtinti pakartotiniu biologinio lygiavertiškumo tyrimu.

Bendroji išvada bei naudos ir rizikos santykis

Dėl „Cetero Research“ tyrimo centre Hjustone (Teksasas, JAV) atlikto patikrinimo metu nustatytų faktų, įvertinus turimus duomenis, CHMP vis tik liko rimtų abejonių dėl kartu su paraiška gauti rinkodaros teisę pateikto itin svarbaus pagrindinio biologinio lygiavertiškumo tyrimo duomenų patikimumo ir teisingumo. Dėl šios priežasties ir nesant patikimo biologinio lygiavertiškumo tyrimo, kuris patvirtintų, kad Cilazapril Teva biologiškai lygiavertis ES patvirtintam referenciniam preparatui, Cilazapril Teva naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu.

Todėl CHMP rekomendavo sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą, kol bus gauti atitinkami biologinio lygiavertiškumo tyrimų duomenys.

Pagrindas sustabdyti rinkodaros teisių galiojimą

Kadangi

- komitetas apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Cilazapril Teva ir susijusių pavadinimų;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į nerimą keliančius klausimus dėl duomenų patikimumo, kurių iškilo dėl „Cetero Research“ tyrimų centro patikrinimo metu nustatytų faktų, turimi duomenys kelia rimtų abejonių dėl Cilazapril Teva ir susijusių pavadinimų biologinio lygiavertiškumo ES patvirtintam referenciniam preparatui įrodymų;

- komitetas pareiškė manantis, kad rinkodaros teisės turėtojo pateiktų atsakymų nepakanka siekiant išsklaidyti rimtas abejones dėl Cilazapril Teva ir susijusių pavadinimų biologinio lygiavertiškumo ES patvirtintam referenciniam preparatui įrodymų;
- komitetas laikosi nuomonės, kad atsižvelgiant į rimtas abejones, susijusias su biologinio lygiavertiškumo įrodymais, negalima patvirtinti Cilazapril Teva ir susijusių pavadinimų vaistų naudos ir rizikos santykio.

Taigi, komitetas rekomendavo sustabdyti Cilazapril Teva ir susijusių pavadinimų vaistų rinkodaros teisių galiojimą, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, nes:

- a. minėtų vaistų naudos ir rizikos santykio negalima laikyti teigiamu, o
- b. išsamių duomenų, kurie pateikti kartu su paraiška, kaip nurodyta Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnyje, negalima laikyti teisingais.

Sustabdyto rinkodaros teisių galiojimo atnaujinimo sąlygos išdėstytos CHMP nuomonės III priede.