

ANEKS II

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej preparatu Cilazapril Teva i nazw produktów związanych (patrz Aneks I)

Amerykańska agencja ds. żywności i leków (FDA) poinformowała Europejską Agencję ds. Leków (EMA), że po przeprowadzeniu kontroli pojawiły się wątpliwości dotyczące badań bioanalitycznych prowadzonych przez ośrodki firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) w okresie od kwietnia 2005 r. do czerwca 2010 r. Kontrola wykryła przypadki rażących nieprawidłowości i łamania przepisów federalnych, w tym fałszowania dokumentów oraz ingerencji w badane próbki. Problem nie dotyczy innych ośrodków firmy Cetero Research.

Uznano, że na terenie Unii Europejskiej problem ten może mieć wpływ na przyznane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla pewnej liczby produktów leczniczych. Europejska Agencja ds. Leków (EMA), grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)) oraz Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wszczęły procedurę rozpoznania i oceny dokumentacji wszystkich produktów leczniczych, które badano w wyżej wymienionym ośrodku w podanym okresie. W dniu 1 sierpnia 2012 r. Wielka Brytania wszczęła procedurę arbitrażową zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą rozpoznanych produktów, które zostały dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych. Zwrócono się do CHMP o ocenę, czy nieprawidłowości w badaniach bioanalitycznych przeprowadzonych w ośrodku firmy Cetero Research w Houston (Teksas, USA) mają wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania produktów leczniczych, których dotyczy problem, oraz o wydanie opinii, czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznane produktom leczniczym, których badania lub analizy próbek były prowadzone przez firmę Cetero Research w podanym okresie, powinny być utrzymane, zmienione, zawieszane lub wycofane.

Lek Cilazapril Teva zawiera cilazapryl, pirydazynowy inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE), stosowany w leczeniu nadciśnienia i niewydolności serca. Pierwsze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznano leкови Cilazapril Teva w postaci tabletek na podstawie jednego, głównego badania biorównoważności (nr 2005-980), w którym porównano lek Cilazapril Teva z jego produktem referencyjnym na terenie UE, lekiem Vasace, na potrzeby którego próbki zostały przeanalizowane przez firmę BA Research International (obecnie Cetero Research) między 26 maja a 20 grudnia 2005 r. Lek Cilazapril Teva jest dostępny w postaci tabletek 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg oraz 5 mg.

W odpowiedzi na listę pytań postawionych przez CHMP podmiot odpowiedzialny oświadczył, że główne badanie biorównoważności nr 2005-980 przeprowadzone z udziałem leku Cilazapril Teva spełniło kryteria biorównoważności (wartości estymacji punktowej wyniosły odpowiednio 93,4% i 100% dla pola pod krzywą (AUC 0–4h) i stężenia maksymalnego (C_{max})) zgodnie z wytycznymi dotyczącymi badania biorównoważności (Guideline on the Investigation of Bioequivalence). Sprawozdanie z badań bioanalitycznych zostało skontrolowane wewnętrznie przez podmiot odpowiedzialny i uznane za dobrej jakości na podstawie dostępnych w tamtym czasie wytycznych („Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation”, maj 2001 r.). Uznano, że rozpoznane drobne nieprawidłowości nie miały wpływu na wynik klinicznego badania biorównoważności (np. nieokreślenie dokładnej macierzy EDTA, niepodanie wielkości zatwierdzonej partii, niewykazanie wpływu osocza hemolizowanego i lipidemicznego, obecność efektu macierzy w 4 różnych partiach osocza).

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny oświadczył, że w odpowiedzi na wątpliwości wyrażone przez FDA przeprowadził już pewną liczbę powtórnych analiz i prób badań bioanalitycznych, na które wpływ mogły mieć uzyskane przez firmę Cetero Research wyniki badań z udziałem innych produktów firmy Teva. Podmiot odpowiedzialny uznał, że zadowalające wyniki powtórzonych analiz sugerują, iż badania bioanalityczne przeprowadzone przez oddział firmy Cetero Research w Houston nie wpłynęły na końcowe wyniki badania leku Cilazapril Teva. Podmiot odpowiedzialny oświadczył jednak, że w przypadku leku Cilazapril Teva żadne próbki użyte w badaniu nr 2005-980 nie są już dostępne, zatem nie ma możliwości powtórnej analizy danych. Stąd badanie zostanie powtórzone, a jego końcowe wyniki powinny zostać przedstawione do końca czerwca 2013 r.

Podmiot odpowiedzialny odniósł się również do porównawczych danych dotyczących rozpuszczania tabletek leku Cilazapril Teva i jego produktu referencyjnego, uzyskanych dla trzech różnych rozpuszczalników (0,1 N HCl, bufor octanowy o pH 4,5 i bufor fosforanowy o pH 6,8). We wszystkich trzech rozpuszczalnikach oba produkty uwalniały ponad lub prawie 85% substancji czynnej w ciągu 15 minut i ponad 95% w ciągu 20 minut. Podmiot odpowiedzialny oświadczył, że obliczone wartości f₂ wykazały podobieństwo rozpuszczania obu leków we wszystkich trzech rozpuszczalnikach, zatem uznał prawdopodobieństwo uwolnienia leku w żołądku za wysokie. Powstały roztwór, dzięki dobrej rozpuszczalności związku w wodzie, nie powinien ulegać strąceniu przy wyższych wartościach pH występujących w dalszych odcinkach jelita. Stąd podmiot odpowiedzialny przyjął stanowisko, iż skład

preparatu w przypadku tego produktu o natychmiastowym uwalnianiu będzie miał niewielki wpływ na biodostępność, co potwierdzają korzystne wartości estymacji punktowej dla pola pod krzywą (AUC) i stężenia maksymalnego (C_{max}) w badaniu nr 2005-980.

W końcu podmiot odpowiedzialny zaznaczył, że okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) nr 383/01/12, datowany na 13 lutego 2012 r., wykazał brak wzrostu liczby zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania cilazaprylu. Sprawozdanie obejmuje okres od 1 stycznia 2009 r. do 31 grudnia 2011 r. i przedstawia dwa przypadki kliniczne, z których oba są medycznie potwierdzonymi opisami łagodnych reakcji niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny uznał, że dane opisane we wspomnianym raporcie PSUR nie mają wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Cilazapril Teva.

CHMP ocenił odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego i zaznaczył, że podmiot odpowiedzialny powtórzył pewną liczbę badań oraz uzyskał wyniki zbieżne z wynikami uzyskanymi przez firmę Cetero Research, choć w dołączonej dokumentacji nie zawarto szczegółów tych badań. CHMP uznał, że nie była możliwa ekstrapolacja tych wyników w celu potwierdzenia wiarygodności głównego badania biorównoważności nr 2005-980. CHMP zauważył także fakt przeprowadzenia przez podmiot odpowiedzialny przeglądu badania nr 2005-980, jakoś sprawozdania z badań bioanalitycznych oraz wykryte podobieństwo między wynikami uzyskanymi przez firmę Cetero Research i wynikami badań powtórzonych lub analiz innych produktów leczniczych. Wspomniano również o wysokiej rozpuszczalności substancji czynnej w fizjologicznym zakresie pH oraz o podobieństwie procesu rozpuszczania leku Cilazapril Teva i jego produktu referencyjnego. CHMP nie uznał jednak tych ogólnych danych za wystarczające do uzyskania pewności co do biorównoważności leku Cilazapril Teva i jego produktu referencyjnego na terenie UE. CHMP zaznaczył też, że z powodu braku dostępności próbek z badania klinicznego nie była możliwa ich ponowna analiza w celu sprawdzenia prawidłowości pierwotnych wyników, ale wspomniał o zamiarze powtórzenia badania przez podmiot odpowiedzialny z oczekiwaną datą przedstawienia wyników końcowych przypadającą na koniec czerwca 2013 r. CHMP zaznaczył również, że choć dane z raportu PSUR nie wskazują żadnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania leku, to nie są one wystarczające do potwierdzenia biorównoważności produktu.

Podsumowując, CHMP uznał, że potencjalne nieprawidłowości w prowadzeniu badań bioanalitycznych przez ośrodki firmy Cetero Research unieważniają główne badanie biorównoważności. Dlatego w związku z poważnymi wątpliwościami dotyczącymi wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności nr 2005-980 o krytycznym znaczeniu, dołączonych do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leku Cilazapril Teva i jego produktu referencyjnego na terenie UE, CHMP nie był w stanie stwierdzić, czy lek Cilazapril Teva jest produktem biorównoważnym. CHMP uznał, że poprzednie wnioski dotyczące biorównoważności będą musiały zostać potwierdzone poprzez powtórzenie badania biorównoważności.

Wniosek ogólny i stosunek korzyści do ryzyka

Poddawszy ocenie dostępne dane, CHMP podtrzymał poważne wątpliwości wywołane wynikami kontroli w ośrodku Cetero Research w Houston (Teksas, USA), dotyczące wiarygodności i prawidłowości danych uzyskanych w głównym badaniu biorównoważności o krytycznym znaczeniu, załączonych do wniosku o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W związku z powyższym, a także wobec braku wiarygodnego badania mającego na celu ustalenie biorównoważności leku Cilazapril Teva i jego produktu referencyjnego na terenie UE, stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Cilazapril Teva nie może zostać uznany za korzystny.

Stąd CHMP zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do czasu, gdy dostępne będą odpowiednie dane dotyczące biorównoważności.

Podstawy zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą leku Cilazapril Teva i nazw produktów związanych;
- Komitet uznał, że dostępne dane wywołują poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność leku Cilazapril Teva i nazw produktów związanych oraz jego produktu referencyjnego na terenie UE w związku z obawami o wiarygodność tych danych, które są spowodowane wynikami kontroli w ośrodku firmy Cetero Research;

- Komitet uznał, że odpowiedzi udzielone przez podmiot odpowiedzialny są niewystarczające do rozwiania poważnych wątpliwości dotyczących dowodów na biorównoważność leku Cilazapril Teva i nazw produktów związanych oraz jego produktu referencyjnego na terenie UE;
- Komitet wyraził opinię, że z uwagi na poważne wątpliwości dotyczące dowodów na biorównoważność stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Cilazapril Teva i nazw produktów związanych nie może zostać potwierdzony.

W konsekwencji Komitet zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla leku Cilazapril Teva i nazw produktów związanych, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE; z uwagi na

- a. brak możliwości uznania stosunku korzyści do ryzyka za korzystny oraz
- b. brak możliwości uznania danych dołączonych do wniosku zgodnie z art. 10 dyrektywy 2001/83/WE za prawidłowe.

Warunki zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawiono w Aneksie III do opinii CHMP.