

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade peatamise alused

Teaduslikud järeldused

Cilazapril Teva ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

USA toidu- ja ravimiamet teatas Euroopa Ravimiametile, et kontrollimisel avastati ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) aprillist 2005 kuni juunini 2010 korraldatud bioanalüütilistes uuringutes puudusi. Kontrollimisel tuvastati olulisi üleastumisi ja föderaalsete rikkumisi, sh dokumentide võltsimist ja proovidega manipuleerimist. Teisi Cetero Researchi keskusi see ei puudutanud.

Euroopa Liidus võib see potentsiaalselt mõjutada mitme ravimi müügiluba. Euroopa Ravimiamet, vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostööstusrühm ning inimravimite komitee algatasid menetluse, et tuvastada ja hinnata kõigi selliste ravimite toimikuid, mis sisaldavad eelnimetatud ettevõtte poolt kõnealusel ajavahemikul korraldatud uuringuid. 1. augustil 2012 algatas Ühendkuningriigi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise riikliku müügiloa saanud ravimite kohta. Inimravimite komiteel paluti hinnata, kas Cetero Researchi Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) leitud puudused bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel mõjutavad asjaomaste ravimite kasulikkuse ja riski suhet. Samuti paluti avaldada arvamust, kas nende ravimite müügiload, mille uuringud ja proovide analüüsid korraldas kõnealusel ajaperioodil Cetero Research, tuleks alles jätta, muuta, peatada või tühistada.

Cilazapril Teva sisaldab tsilasapriili, mis on püridasiini hulka kuuluv angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (ACE inhibiitor). Seda kasutatakse hüpertensiooni ja kongestiivse südamepuudulikkuse raviks. Cilazapril Teva tablettide esialgsete müügilubade taotlusi toetas üks oluline bioekvivalentsuse uuring (2005-980), milles Cilazapril Tevat võrreldi ELi võrdlusravimiga Vascace, mida ajavahemikul 26. mai 2005 kuni 20. detsember 2005 analüüsis ettevõtte BA Research International (nüüd Cetero Research). Cilazapril Tevat turustatakse 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg tablettidena.

Vastuseks inimravimite komitee küsimustele väitis müügiloa hoidja, et Cilazapril Teva oluline bioekvivalentsuse uuring vastas bioekvivalentsuse uurimise juhiste kohastele bioekvivalentsuse kriteeriumidele ($AUC_{0-4\text{ h}}$ ja $C_{\max}$ punkthinnangud vastavalt 93,4% ja 100%). Müügiloa hoidja uuris bioanalüütilise aruande kvaliteeti ettevõttesiseselt ja leidis, et see on sel ajal kehtinud bioanalüütiliste meetodite valideerimise juhiste („Guideline for Industry – Bioanalytical Method Validation”, mai 2001) järgi hea kvaliteediga. Tuvastati ainult väiksemaid puudujääke, mis poleks tohtinud kliinilise bioekvivalentsuse lõpptulemusi mõjutada (nt täpne EDTA maatriks ei olnud kindlaks määratud, valideeritud partii suurus ei olnud esitatud, ei näidatud mõju hemolüütilisele või lipideemilisele plasmale, maatriksefekt oli näidatud 4 erinevas plasmapartiiis).

Peale selle väitis müügiloa hoidja, et oli pärast USA toidu- ja ravimiameti kontrolli juba läbi viinud Cetero Researchi potentsiaalselt puudulike bioanalüütiliste uuringute kordused või kordusanalüüsid teiste Teva toodetega. Müügiloa hoidja leidis, et nende kordusanalüüsides rahuldavad tulemused viitavad sellele, et Cetero Researchi Houstoni keskuses tehtud bioanalüütilised uuringud ei mõjuta Cilazapril Teva uuringu lõplikke tulemusi. Müügiloa hoidja väitis siiski, et Cilazapril Teva kohta ei olnud uuringu 2005-980 proovid kättesaadavad ja seetõttu ei ole võimalik andmeid uuesti analüüsida. Seetõttu uuringut korratakse ja lõplikud tulemused saadakse eelduste kohaselt 2013. aasta juuni lõpuks.

Müügiloa hoidja viitas ka Cilazapril Teva tablettide ja võrdlusravimi võrdlevatele lahustuvusandmetele, kasutades kolme erinevat lahustamiskeskkonda (0,1 N HCl, pH 4,5 atsetaathapetus ja pH 6,8 fosfaathapetus). Kõigis kolmes keskkonnas vabastasid mõlemad ravimid enam kui 85% või peaaegu 85% toimeainest 15 minuti jooksul ja üle 95% 20 minuti jooksul. Müügiloa hoidja väitis, et arvutatud f_2 väärtused viitavad ravimite sarnasele lahustuvusele kõigis kolmes keskkonnas ja pidas seetõttu ravimi vabanemise tõenäosust maos suureks. Lahus ei pretsipiteeru eeldatavasti hiljem kõrgemate pH väärtuste juures sooles toimeaine hea vesilahustuvuse tõttu. Müügiloa hoidja oli seetõttu arvamisel, et toimeainet kohe vabastava ravimi koostisel on ainult vähene mõju biosaadavusele, mida toetavad ka AUC ja $C_{\max}$ head punkthinnangud uuringus 2005-980.

Lõpuks märkis müügiloa hoidja, et perioodilises ohutusuaruandes nr 383/01/12 (13. veebruar 2012) ei teatatud tsilasapriiliga seotud ohutusprobleemide sagenemisest. Aruanne hõlmab ajavahemikku 1. jaanuarist 2009 kuni 31. detsembrini 2011 ja selles teatatakse kahest juhtumist, mis mõlemad on meditsiiniliselt kinnitatud teated ning kirjeldavad kergemaid kõrvaltoimeid. Müügiloa hoidja leidis, et perioodilises ohutusuaruandes esitatud andmed ei mõjuta Cilazapril Teva kasulikkuse ja riski suhet.

Inimravimite komitee hindas müügiloa hoidja vastuseid ja märkis, et müügiloa hoidja oli korranud mitut uuringut, mis andsid Cetero Researchi saadud tulemustega sarnaseid tulemusi, kuid nende uuringute üksikasjad ei sisaldanud vastuseks saadetud dokumendis. Inimravimite komitee leidis, et tulemusi ei saa ekstrapoleerida, kinnitamaks olulise bioekvivalentsuse uuringu 2005-980 usaldusväärsust. Inimravimite komitee võttis teadmiseks ka uuringu 2005-980 ja bioanalüütilise aruande läbivaatamise müügiloa hoidja poolt ning Cetero Researchi saadud tulemuste ja teiste ravimite kordusuuringute/-analüüside tulemuste teatatud sarnasuse. Samuti võeti teadmiseks toimeaine hea lahustuvus füsioloogilises pH vahemikus ning Cilazapril Teva ja võrdlusravimi lahustuvuse sarnasus. Inimravimite komitee ei pidanud neid üldandmeid siiski piisavaks, et kinnitada Cilazapril Teva bioekvivalentsus ELi võrdlusravimiga. Inimravimite komitee märkis samuti, et proovide puudumise tõttu ei olnud võimalik kliinilise uuringu proove algsete leidude kehtivuse kontrollimiseks uuesti analüüsida, kuid komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja kavatsuse uuringut korrata ja teha selle lõplikud tulemused on eelduste kohaselt kättesaadavaks 2013. aasta juuni lõpus. Inimravimite komitee märkis ära ka perioodilise ohutusaruande andmed, mis ei viidanud ohutusprobleemidele; see ei ole siiski piisav ravimi bioekvivalentsuse kinnitamiseks.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et bioanalüütiliste uuringute läbiviimisel Cetero Researchi keskuses ilmnenuv võimalikud puudujäägid muudavad olulise bioekvivalentsuse uuringu kehtetuks. Arvestades tõsiseid kahtlusi seoses müügiloa toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu 2005-980 andmete usaldusväärsuse ja õigsusega ning usaldusväärse bioekvivalentsuse uuringu puudumist, mis oleks spetsiaalselt ette nähtud Cilazapril Teva ja ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse kindlakstegemiseks, ei saanud inimravimite komitee teha järeldust Cilazapril Teva bioekvivalentsuse kohta. Inimravimite komitee oli arvamusel, et varasemaid bioekvivalentsuse järeldusi on vaja kinnitada bioekvivalentsuse uuringu kordamise teel.

Üldine järeldus ning kasulikkuse ja riski suhe

Olles hinnanud kättesaadavaid andmeid, on inimravimite komiteel pärast ettevõtte Cetero Research Houstoni keskuses (Texase osariik, USA) tehtud kontrolli tõsised kahtlused seoses müügiloa toetuseks esitatud kriitilise tähtsusega bioekvivalentsuse uuringu tulemuste usaldusväärsuse ja õigsusega. Seetõttu ja et puudub usaldusväärne bioekvivalentsuse uuring, mis näitaks spetsiifiliselt Cilazapril Teva bioekvivalentsust ELi võrdlusravimiga, ei saa Cilazapril Teva kasulikkuse ja riski suhet soodsaks pidada.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee müügiloa peatada, kuni on kättesaadavad piisavad bioekvivalentsuse andmed.

Müügilubade peatamise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee kaalus Cilazapril Teva ja sarnaste nimetuste kohta direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel algatatud menetlust;
- inimravimite komitee leidis, et olemasolevad andmed tekitavad tõsiseid kahtlusi seoses Cilazapril Teva ja sarnaste nimetuste ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsuse andmete usaldusväärsusega, arvestades Cetero Researchi keskuses tehtud kontrolli tulemusi;
- inimravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja vastused ei ole piisavad, et lükata ümber tõsised kahtlused seoses Cilazapril Teva ja sarnaste nimetuste ning ELi võrdlusravimi bioekvivalentsusega;
- inimravimite komitee on arvamusel, et arvestades bioekvivalentsuse tõenditega seotud tõsiseid kahtlusi, ei saa kinnitada Cilazapril Teva ning sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski suhet.

Selle tulemusena soovitas inimravimite komitee Cilazapril Teva ja sarnaste nimetuste müügiloa direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 alusel peatada, sest

- a. kasulikkuse ja riski suhet ei saa pidada soodsaks ja
- b. direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 kohaselt taotlust toetavaid andmeid ei saa pidada korrektseks.

Müügiloa peatamise lõpetamise tingimused on inimravimite komitee arvamuse III lisas.

