

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Cilazapril Teva ja muita kauppanimiä (katso liite I)

Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) ilmoitti Euroopan lääkevirastolle, että Cetero Research -tutkimuslaitoksen Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloihin tehty tarkastus osoitti, että laitoksen huhtikuun 2005 ja kesäkuun 2010 välisenä aikana tekemiin bioanalyyttisiin tutkimuksiin liittyy tiettyjä huolenaiheita. Tarkastuksessa havaittiin lukuisia väärinkäytöstapauksia ja liittovaltion säädösten laiminlyöntejä, kuten asiakirjojen väärentämistä ja näytteiden manipulointia. Näitä ongelmia ei liity Cetero Researchin muihin tiloihin.

Euroopan unionissa todettiin, että tämä saattaa vaikuttaa joidenkin lääkevalmisteiden myyntilupiin. Euroopan lääkevirasto, keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMD(h)) sekä lääkevalmistekomitea (CHMP) aloittivat menettelyn tunnistaakseen ja arvioidakseen kaiken aineiston, joka sisältää edellä mainituissa toimitiloissa kyseisenä ajanjaksona tehtyjä tutkimuksia. Yhdistynyt kuningaskunta käynnisti 1. elokuuta 2012 direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn asiaan liittyvien kansallisesti hyväksyttyjen valmisteiden osalta. Lääkevalmistekomiteaa pyydettiin arvioimaan, vaikuttavatko Cetero Researchin Houstonin (Texas, Yhdysvallat) toimitiloissa tehdyissä bioanalyyttisissä tutkimuksissa havaitut puutteet kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen, ja antamaan lausunto siitä, tulisiko niiden hyväksyttyjen lääkevalmisteiden, joita koskevia tutkimuksia on tehty tai joista otettuja näytteitä on analysoitu Cetero Researchissa kyseisellä ajanjaksolla, myyntilupa säilyttää, tulisiko sitä muuttaa vai tulisiko se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Cilazapril Teva sisältää silatsapriiliä. Se on pyridatsiineihin kuuluva angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjä (ACE:n estäjä), jota käytetään kohonneen verenpaineen ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Cilazapril Tevan alkuperäisiä myyntilupahakemuksia tuki yksi keskeinen biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus (tutkimus 2005-980), jossa Cilazapril Tevaa verrattiin EU:n vertailuvalmisteeseen nimeltä Vascace. Tämän tutkimuksen näytteet analysoitiin BA Research Internationalissa (nykyisessä Cetero Researchissa) 26. toukokuuta ja 20. joulukuuta 2005 välisenä aikana. Cilazapril Tevaa on saatavana 0,5 mg:n, 1 mg:n, 2 mg:n ja 5 mg:n tabletteina.

Vastauksessaan lääkevalmistekomitean kysymysluetteloön myyntiluvan haltija ilmoitti, että Cilazapril Tevaa koskeva keskeinen biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus 2005-980 täytti biologisen samanarvoisuuden kriteerit (AUC_{0-4h}:n piste-ennuste oli 93,4 prosenttia ja C_{max}-arvon piste-ennuste 100 prosenttia) biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevien ohjeiden mukaisesti. Myyntiluvan haltija tarkasti bioanalyytiraportin laadun sisäisesti ja piti sitä hyvänä tutkimuksen toteuttamisajankohtana sovellettujen ohjeiden perusteella ("Guideline for Industry – Bioanalytical Method Validation", toukokuu 2001). Vain vähäisiä puutteita havaittiin, mutta niiden ei katsottu vaikuttavan kliinistä biologista samanarvoisuutta koskevaan tulokseen (esimerkiksi tarkkaa EDTA-matriisia ei ollut määritetty, validoitua eräkokoa ei ollut ilmoitettu, hemolyysin tai lipemian vaikutusta plasmaan tai matriisin vaikutusta neljässä eri plasmaerässä ei esitetty).

Myyntiluvan haltija ilmoitti myös, että se oli jo reaktion FDA:n esittämiin huolenaiheisiin toistanut muiden Teva-tuotteiden osalta joitakin bioanalyyttisiä tutkimuksia, joihin Cetero Researchin tulokset mahdollisesti vaikuttavat, tai suorittaneensa niistä uusia analyyseja. Myyntiluvan haltijan mukaan näiden uusinta-analyyysien hyväksyttävät tulokset viittaavat siihen, että Cetero Researchin Houstonin toimitiloissa tehdyt bioanalyyttiset tutkimukset eivät vaikuttaneet Cilazapril Teva -tutkimuksen lopulliseen tulokseen. Cilazapril Tevan osalta myyntiluvan haltija kuitenkin totesi, etteivät tutkimuksen 2005-980 näytteet olleet enää saatavilla ja ettei tietoja voitu siksi analysoida uudelleen. Sen vuoksi tutkimus toistetaan, ja lopulliset tulokset on määrä saada kesäkuun 2013 loppuun mennessä.

Myyntiluvan haltija viittasi myös Cilazapril Teva -tabletteja ja vertailuvalmistetta vertailevan liukenemistutkimuksen tietoihin. Siinä käytettiin kolmea eri liukenemisväliainetta (0,1 N HCl, asetaattipuskuri (pH 4,5) ja fosfaattipuskuri (pH 6,8)). Kaikissa kolmessa väliaineessa molempien valmistaiden lääkeaineesta vapautui yli 85 prosenttia tai melkein 85 prosenttia 15 minuutin kuluessa ja yli 95 prosenttia 20 minuutin kuluessa. Myyntiluvan haltija totesi, että lasketut f2-arvot viittaavat siihen, että lääkevalmistaiden liukoisuus on samanlaista kaikissa kolmessa väliaineessa. Näin ollen myyntiluvan haltija piti hyvin todennäköisenä, että lääkeainetta vapautuu mahalaukussa. Syntyneen liuoksen ei odoteta saostuvan myöhemmin suolistossa suuremmissa pH-arvoissa, koska yhdisteen vesiliukoisuus on hyvä. Näin ollen myyntiluvan haltija katsoi, että tämän välittömästi vapautuvan valmistaiden koostumus vaikuttaa vain vähän biologiseen hyötyosuuteen, mitä tukevat tutkimuksessa 2005-980 saadut hyvät piste-ennusteet AUC- ja Cmax-arvoille.

Lisäksi myyntiluvan haltija totesi, ettei määrääkäsessa turvallisuuskatsauksessa nro 383/01/12 (päivätty 13. helmikuuta 2012) ilmoitettu aiempaa enemmän silatsapriiliin liittyviä huolenaiheita. Katsaus kattaa 1. tammikuuta 2009 ja 31. joulukuuta 2011 välisen ajanjakson. Turvallisuuskatsauksessa raportoitii kahdesta silatsapriiliin liittyvästä tapauksesta, jotka molemmat olivat lääketieteellisesti vahvistettuja ilmoituksia muista kuin vakavista haittavaikutuksista. Myyntiluvan haltija katsoi, etteivät tässä määrääkäsessa turvallisuuskatsauksessa esitetyt tiedot vaikuttaneet Cilazapril Tevan hyöty-riskisuhteeseen.

Lääkevalmistekomitea arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset ja pani merkille, että myyntiluvan haltija oli toistanut joitakin tutkimuksia, joista saadut tiedot olivat samanlaisia kuin Cetero Researchin saamat tiedot, joskaan vastausasiakirjoissa ei toimitettu yksityiskohtaisia tietoja näistä tutkimuksista tämän väitteen tueksi. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei näitä tietoja voitu ekstrapoloida keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen 2005-980 luotettavuuden vahvistamiseksi. Lisäksi komitea otti huomioon myyntiluvan haltijan arvion tutkimuksesta 2005-980, bioanalyysiraportin laadun sekä ilmoitetun samanlaisuuden Cetero Researchin tuottamien tulosten ja muista lääkevalmistaidista tehtyjen toistettujen tutkimusten/analyysien välillä. Komitea hyväksyi myös lääkeaineen suuren liukoisuuden normaaliin pH-vaihteluväliin nähden sekä Cilazapril Tevan ja vertailuvalmistaiden samankaltaisen liukoisuuden. Lääkevalmistekomitea ei kuitenkaan pitänyt näitä yleisiä tietoja riittävinä etenkin Cilazapril Tevan ja sen EU-vertailuvalmistaiden biologisen samanarvoisuuden vahvistamiseksi. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, että koska näytteitä ei ole saatavilla, kliinisen tutkimuksen näytteitä ei voitu analysoida uudestaan, jotta alkuperäisten tulosten validius olisi voitu tarkistaa. Komitea kuitenkin hyväksyi myyntiluvan haltijan aikomuksen toistaa tutkimus, jonka lopulliset tulokset odotetaan saatavan kesäkuun 2013 loppuun mennessä. Lääkevalmistekomitea otti huomioon myös määrääkäsien turvallisuuskatsauksen tiedot, jotka eivät viitanneet minkäänlaisiin huolenaiheisiin. Tämän perusteella valmistaiden biologista samanarvoisuutta ei voida kuitenkaan vahvistaa.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Cetero Researchissa tehtyjen bioanalyttisten tutkimusten toteutuksessa olleet mahdolliset puutteet mitätöivät keskeisen biologista samanarvoisuutta koskevan tutkimuksen. Koska myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta tärkeästä, keskeisestä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta 2005-980 saatujen tietojen luotettavuuteen ja oikeellisuuteen liittyi suuria epäilyjä ja koska luotettavaa nimenomaan Cilazapril Tevan ja sen EU-vertailuvalmistaiden biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut, lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä päätelmiä Cilazapril Tevan biologisesta samanarvoisuudesta vertailuvalmistaideseen nähden. Lääkevalmistekomitea katsoi, että aiemmat päätelmät biologisesta samanarvoisuudesta on vahvistettava toistamalla biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus.

Päätelmät ja hyöty-riskisuhde

Kun lääkevalmistekomitea oli arvioinut saatavilla olevat tiedot, sillä oli Cetero Researchin Houstonin tiloihin (Texas, Yhdysvallat) tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi edelleen suuria epäilyksiä, jotka liittyivät myyntilupahakemuksen tueksi toimitetusta tärkeästä keskeisestä biologista samanarvoisuutta koskevasta tutkimuksesta saatujen tietojen luotettavuuteen ja

oikeellisuuteen. Näin ollen – ja koska luotettavaa, nimenomaisesti Cilazapril Tevan ja sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden määrittämiseen suunniteltua tutkimusta ei ollut – Cilazapril Tevan hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana.

Sen vuoksi lääkevalmistekomitea suositteli myyntilupien peruuttamista siihen saakka, kunnes biologisesta samanarvoisuudesta on saatavilla riittävästi tietoa.

Perusteet myyntilupien peruuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- komitea aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn Cilazapril Tevan ja muiden kauppanimien osalta
- komitea katsoi, että saatavilla olevat tiedot antoivat aiheutta epäillä suuresti Cilazapril Tevan ja muiden kauppanimien sekä sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen liittyvien tietojen luotettavuutta Cetero Researchin tiloihin tehdyn tarkastuksen tulosten vuoksi
- komitea katsoi, etteivät myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset riitä poistamaan niitä vakavia epäilyksiä, jotka liittyvät Cilazapril Tevan ja muiden kauppanimien sekä sen EU-vertailuvalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen
- komitea totesi, ettei Cilazapril Tevan ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhdetta voida vahvistaa biologisen samanarvoisuuden osoittamista koskevien vakavien epäilysten vuoksi

komitea suositteli Cilazapril Tevan ja muiden kauppanimien myyntilupien peruuttamista direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan nojalla, sillä

- a. hyöty-riskisuhdetta ei voida pitää suotuisana
- b. direktiivin 2001/83/EY 10 artiklassa tarkoitettuja hakemusta tukevia tietoja ei voida pitää oikeellisina.

Myyntilupien peruuttamisen kumoamisen ehdot on esitetty lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä III.