

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
felfüggesztésének indoklása**

Tudományos következtetések

A Cilazapril Teva és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az US Food and Drug Administration (az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatósága) arról tájékoztatta az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy egy inspekción követően aggályok merültek fel a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben a 2005. április és 2010. június közötti időszakban végzett bioanalitikai vizsgálatok lefolytatását illetően. Az inspekción jelentős kötelességszegési és a szövetségi törvényi szabályozások megsértésével járó eseteket azonosított, beleértve okmányok hamisítását és minták manipulációját is. A Cetero Research egyéb helyei nem voltak érintettek ebben az ügyben.

Az Európai Unióban megállapították, hogy ez kihatással lehet több gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyére. Az EMA, a CMD(h) és a CHMP eljárást kezdeményezett az összes olyan gyógyszerkészítmény dokumentációjának azonosítására és vizsgálatára, amelyek magukban foglalják a fent említett létesítményben és az azonosított időszak alatt végzett vizsgálatokat. 2012. augusztus 1-én az Egyesült Királyság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztési eljárást indított az azonosított nemzeti szinten engedélyezett termékek ügyében. A CHMP-t felkérték annak értékelésére, hogy a Cetero Research houstoni (Texas, Egyesült Államok) létesítményeiben végzett bioanalitikai vizsgálatokban talált hiányosságok hatással vannak-e az érintett gyógyszerkészítmények előny-kockázat profiljára. Továbbá, a CHMP véleményét kérték azzal kapcsolatban, hogy az engedélyezett gyógyszerkészítmények (melyek vizsgálatát vagy a minták analízisét a Cetero Research végezte az azonosított időszakban) forgalomba hozatali engedélyeinek fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására van-e szükség.

A Cilazapril Teva cilazapril, a magasvérnyomás és a pangásos szívelégtelenség kezelésére használatos, piridazin típusú angiotenzinkonvertáz-enzim gátlót (ACE-gátlót) tartalmaz. A Cilazapril Teva tabletták forgalomba hozatali engedélye iránti kezdeti kérelmeket egyetlen pivotális bioekvivalencia-vizsgálat (a 2005-980 sz. vizsgálat) támogatta, amely a Cilazapril Teva-t az európai unióbeli referenciakészítménnyel, a Vascace-val hasonlította össze. A vizsgálati mintákat a BA Research International (jelenleg Cetero Research) analízálta 2005. május 26-a és 2005. december 20-a között. A Cilazapril Teva 0,5; 1; 2,5 és 5 mg-os tabletták formájában kapható.

A CHMP listáján szereplő kérdésekre adott válaszul a forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a Cilazapril Teva-val végzett 2005-980 sz. pivotális bioekvivalencia-vizsgálat a Bioekvivalencia-vizsgálatok irányelvei (Guideline on the Investigation of Bioequivalence) c. kiadványban leírtak szerint megfelelt a bioekvivalencia kritériumoknak (az AUC_{0-4h} becsült értéke 93,4%, a C_{max}-é pedig 100% volt). A bioanalitikai jelentés minőségét a forgalomba hozatali engedély jogosultja belsőleg ellenőrizte, és az abban az időpontban érvényes irányvonal (Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation, Iparági irányelvek - Bioanalitikai módszerek validálása, 2001. május) alapján jó minőségűnek tekintette. Csak kisebb hiányosságokat azonosítottak, melyek azonban a vélemények szerint nem befolyásolták a klinikai bioekvivalencia-vizsgálat eredményét (pl. nem adták meg az EDTA-mátrix pontos nevét, nem adták meg a validált gyártási tétel méretét, nem mutatták ki a hemolizált vagy lipémiás plazma hatását, mátrixhatást találtak 4 különböző plazma gyártási tételnél).

Továbbá, a forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy az FDA által felvetett aggályokra válaszul egyéb Teva készítmények esetében már elvégezték a Cetero Research által végrehajtott vizsgálat eredményei által potenciálisan érintett bioanalitikai vizsgálatok ismétlését. A forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint az ismételt analízisek eredménye arra utal, hogy a Cilazapril Teva vizsgálat végső eredményét nem érintették a houstoni Cetero Research vállalatnál elvégzett bioanalitikai elemzések. A Cilazapril Teva-t illetően azonban a forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a 2005-980 sz. vizsgálat esetében nem állnak rendelkezésre vizsgálati minták, ezért nincs lehetőség az adatok ismételt elemzésére. A vizsgálatot ezért megismélték, és a végső eredmények várhatóan 2013 júniusában lesznek készen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megemlítette még a Cilazapril Teva tabletták és a referenciakészítmény összehasonlító oldódási adatait, melyeket három különböző oldóközeg (0,1 N HCl, pH 4,5 acetátpuffer és pH 6,8 foszfátpuffer) alkalmazásával nyertek. Mindhárom közeg esetében a készítmények 15 percen belül a gyógyszerhatóanyag legalább 85%-át vagy közel 85%-át, illetve 20 percen belül több, mint 95%-át kibocsátották. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelentette, hogy a számított f₂ értékek alapján mindhárom közegben hasonló a gyógyszerkészítmények oldódása, és ennél fogva magasnak ítélte annak valószínűségét, hogy a gyógyszer a gyomorban szabadul fel. A vegyület jó vízoldékonysága következtében a keletkező

oldat várhatóan nem csapódik ki a későbbiekben a belekben található magasabb pH értékek mellett. A forgalomba hozatali engedély jogosultja véleménye szerint az azonnali felszabadulású készítmény összetétele ezért csekély befolyást gyakorol a biohasznosulásra, amit alátámaszt az AUC és a C_{max} jó becslött értéke a 2005-980 sz. vizsgálatban.

Végül pedig a forgalomba hozatali engedély jogosultja megjegyezte, hogy a 2012. február 13-i 383/01/12 sz. időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUR) nem jelentett megnövekedett számú biztonsági aggályt a cilazapril kapcsán. A jelentés a 2009. január 1. és 2011. december 31. közötti időszakra terjed ki, és két olyan esetjelentést azonosított, amelyek orvosilag igazolt, nem súlyos mellékhatásokat írtak le. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy a PSUR-ban leírt adatok nem befolyásolják a Cilazapril Teva előny-kockázat profilját.

A CHMP értékelte a forgalomba hozatali engedély jogosultja által adott válaszokat, és megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja több vizsgálatot megismételt, a vizsgálati adatok pedig összhangban voltak a Cetero Research által mért adatokkal, bár a választásokhoz mellékelt dokumentáció nem tartalmazta a vizsgálatok részleteit a fenti állítás alátámasztására. A CHMP úgy vélte, hogy az eredmények nem extrapolálhatók a 2005-980 sz. pivotális bioekvivalencia-vizsgálat megbízhatóságának megerősítéséhez. A CHMP figyelembe vette még a 2005-980 sz. vizsgálatnak a forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzett felülvizsgálatát, a bioanalitikai jelentés minőségét, valamint a Cetero Research által mért eredmények, illetve az ismételt vizsgálatokból vagy más gyógyszerkészítmények elemzéséből nyert eredmények közötti hasonlóságot. A CHMP elismerte továbbá, hogy a gyógyszerhatóanyag nagymértékben oldható az élettani pH tartományban, valamint hogy a Cilazapril Teva és a referenciakészítmény oldékonysága hasonló. A CHMP azonban nem tekintette ezeket az általános adatokat elegendőnek ahhoz, hogy konkrét bizonyítékként szolgáljanak a Cilazapril Teva és a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciáját illetően. A CHMP megjegyezte még, hogy a minták elérhetőségének hiánya miatt nem lehetett elvégezni a klinikai vizsgálat mintáinak ismételt elemzését az eredeti eredmények érvényességének ellenőrzésére, de figyelembe vette, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának szándékában áll a vizsgálat megismétlése, és a végső eredmények 2013. június végére várhatók. A CHMP figyelembe vette még a PSUR adatokat, melyek nem utaltak biztonságossági aggályokra; ez azonban nem elégséges a készítmény bioekvivalenciájának megerősítéséhez.

Összefoglalva, a CHMP úgy vélte, hogy a Cetero Research létesítményei által végzett bioanalitikai vizsgálatok végrehajtásában mutatkozó hiányosságok érvénytelenítik a pivotális bioekvivalencia-vizsgálatot. Ennél fogva, tekintettel a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott 2005-980 számú kritikus pivotális bioekvivalencia-vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét érintő komoly kételyekre, illetve specifikusan a Cilazapril Teva és a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia-vizsgálat hiányában a CHMP nem tudott döntést hozni a Cilazapril Teva bioekvivalenciájára vonatkozóan. A CHMP véleménye szerint meg kell ismételni a bioekvivalencia-vizsgálatot a bioekvivalenciára vonatkozó korábbi következtetések megerősítéséhez.

Általános következtetések és előny-kockázat profil

A rendelkezésre álló adatok értékelését követően a CHMP-nek továbbra is komoly kételyei vannak a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem részeként benyújtott kritikus pivotális bioekvivalencia-vizsgálat adatainak megbízhatóságát és megfelelőségét illetően a houstoni (Texas, Amerikai Egyesült Államok) Cetero Research nevű vállalat létesítményeiben (Texas, USA) végrehajtott inspekció eredményei miatt. Ennél fogva, valamint specifikusan a Cilazapril Teva és a megfelelő EU referenciakészítmény bioekvivalenciájának megállapítására szolgáló, megbízható bioekvivalencia-vizsgálat hiányában, a Cilazapril Teva előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek.

A CHMP ezért a megfelelő bioekvivalencia-adatok benyújtásáig a készítmény forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének indoklása

Mivel:

- A bizottság mérlegelte a Cilazapril Teva és kapcsolódó nevek tárgyában a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést.

- A bizottság figyelembe vette, hogy a Cetero Research létesítményeiben végrehajtott inspekció eredményei következtében a rendelkezésre álló adatok, a megbízhatóságukra vonatkozó aggályok miatt, komoly kételyeket támasztanak a Cilazapril Teva és kapcsolódó nevek, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciáját illetően.
- A bizottság úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által adott válaszok nem megfelelőek a Cilazapril Teva és kapcsolódó nevek, illetve az EU referenciakészítmény bioekvivalenciájára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyek elosztatásához.
- A bizottság véleménye szerint a bioekvivalenciára vonatkozó bizonyítékokkal kapcsolatos erős kételyeket figyelembe véve nem erősíthető meg a Cilazapril Teva és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja.

Következésképpen a bizottság a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a Cilazapril Teva és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolta; mivel

- a. az előny-kockázat profil nem tekinthető kedvezőnek, és
- b. a kérelmet támogató adatok a 2001/83/EK irányelv 10. cikke értelmében nem tekinthetők megfelelőnek.

A forgalomba hozatali engedélyek felfüggesztésének feloldására vonatkozó feltételeket a CHMP vélemény III. melléklete írja le.