

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību apturēšanai

Zinātniskie secinājumi

***Cilazapril Teva* un sinonīmisku nosaukumu zāļu (skat. I pielikumu) zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

ASV Pārtikas un zāļu pārvalde informēja Eiropas Zāļu aģentūru, ka pēc pārbaudes radušās bažas par to, kā uzņēmuma *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) tika veikti bioanalītiskie pētījumi laika posmā no 2005. gada aprīļa līdz 2010. gada jūnijam. Pārbaudē tika konstatēti nopietni pārkāpumi un federālo noteikumu pārkāpumi, tostarp dokumentu falsifikācija un paraugu viltošana. Citas *Cetero Research* filiāles nebija iesaistītas.

Eiropas Savienībā uzskatīja, ka tas potenciāli varētu ietekmēt vairāku zāļu reģistrācijas apliecības. EMA, CMD(h) un CHMP uzsāka procesu, lai noteiktu un izvērtētu visas zāļu dokumentācijas, kurās ietverti pētījumi, kas veikti iepriekš minētajā filiālē konkrētajā laika periodā. 2012. gada 1. augustā Apvienotā Karaliste ierosināja valstu procedūrās reģistrēto identificēto zāļu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. CHMP tika pieprasīts izvērtēt, vai *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV) veikto bioanalītisko pētījumu trūkumi ietekmē attiecīgo zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības reģistrētajām zālēm, kuru gadījumā attiecīgajā laika periodā *Cetero Research* ir veikti pētījumi vai paraugu analīzes, ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jā anulē.

Cilazapril Teva sastāvā ir cilazaprils, piridazīna angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitors (AKE inhibitors), ko lieto hipertensijas un sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai. Sākotnējo reģistrācijas apliecības pieteikumu *Cilazapril Teva* tabletēm pamatoja viens galvenais bioekvivalences pētījums (pētījums Nr. 2005-980), kurā salīdzināja *Cilazapril Teva* ar atsauces zālēm Eiropas Savienībā *Vasace*, kuru paraugus laika periodā no 2005. gada 26. maija līdz 2005. gada 20. decembrim analizēja *BA Research International* (tagad – *Cetero Research*). *Cilazapril Teva* pieejamas 0,5 mg, 1 mg un 2,5 mg, un 5 mg tabletēs.

Atbildot uz CHMP sagatavoto jautājumu sarakstu, reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH) apgalvoja, ka zālēm *Cilazapril Teva* veiktais galvenais bioekvivalences pētījums Nr. 2005-980 saskaņā ar bioekvivalences pētījumu vadlīnijām atbilda bioekvivalences kritērijiem (punktu vērtējums *AUC*0-4h un *Cmax* attiecīgi 93,4 % un 100 %). Bioanalītiskā pārskata kvalitāti iekšējā pārbaudē novērtēja MAH un, pamatojoties uz šajā laikā aktuālajām vadlīnijām ("Guideline for Industry – Bioanalytical Method Validation", 2001. gada maijs), to atzina par kvalitatīvu. Tika konstatētas tikai nelielas nepilnības, un tika uzskatīts, ka tās neietekmē klīnisko bioekvivalenci (piemēram, nav norādīta precīza EDTA matrica, nav dots sērijas apjoms, nav parādīta hemolītiskas vai lipidēmiskas plazmas ietekme, matricas efekts parādīts četrās atšķirīgās plazmas sērijās).

Turklāt MAH apgalvoja, ka, reaģējot uz FDA paustajām bažām, tas jau ir veicis vairākus atkārtotus bioanalītiskus pētījumus un to atkārtotu analīzi, ko, iespējams, bija ietekmējušas uzņēmuma *Cetero Research* ar citām *Teva* zālēm iegūtie rezultāti. MAH uzskatīja, ka apmierinošie šo atkārtoto analīžu rezultāti liecina, ka galīgo *Cilazapril Teva* pētījuma iznākumu *Cetero Research* Hjūstonā veikta bioanalītiskā analīze neietekmēja. Taču MAH paziņoja, ka zāļu *Cilazapril Teva* pētījumam Nr. 2005-980 pētījuma paraugi nav pieejami un tādēļ šos datus nav iespējams atkārtoti analizēt. Tādēļ pētījums tiks atkārtots un tiek paredzēts, ka tā galīgie rezultāti būs iesniegti 2013. gada jūnijā beigās.

MAH arī atsaucās uz *Cilazapril Teva* tablešu un atsauces zāļu salīdzinošajiem vielas šķīdības rādītājiem trīs dažādās šķīdumu vidēs (0,1 N HCl, pH 4,5 acetāta buferī un pH 6,8 fosfāta buferī). Abām zālēm visās trīs vidēs 15 minūšu laikā izšķīda 85 % vai gandrīz 85 % no zāļu vielas un 20 minūtēs vairāk nekā 95 %. MAH apgalvoja, ka aprēķinātās *f2* vērtības norādīja uz šķīdības līdzību zāļu vidū visās trīs vidēs, tādēļ uzskatīja, ka varbūtība, ka šīs zāles izšķīst kuņģī, ir augsta. Nav sagaidāms, ka radies šķīdums, nokļūstot zarnās, kur ir augstāka pH vērtība, varētu nogulsneties, jo šis savienojums labi šķīst ūdenī. Tādēļ MAH uzskatīja, ka šai tūlītējas iedarbības zāļu formai būs tikai neliela ietekme uz biopieejamību, ko apstiprina labs *AUC* un *Cmax* punktu vērtējums pētījumā Nr. 2005-980.

Noslēgumā MAH norādīja, ka periodiski atjaunināmais zāļu drošuma ziņojums (*PSUR*) Nr. 383/01/12, datēts ar 2012. gada 13. februāri liecina, ka nav vērojamas paaugstinātas bažas par cilazaprila drošumu. Ziņojums attiecas uz laika periodu no 2009. gada 1. janvāra līdz 2011. gada 31. decembrim, un tajā minēti ziņojumi par diviem gadījumiem, no kuriem abi bija medicīniski apstiprināti ziņojumi, kuros aprakstītas vieglas nevēlamās zāļu blakusparādības. MAH uzskatīja, ka šajā *PSUR* aprakstītie dati neietekmēja *Cilazapril Teva* ieguvumu un riska attiecību.

CHMP novērtēja MAH atbildes un ņēma vērā, ka MAH ir atkārtojis vairākus pētījumus, kuros uzrādītie dati saskan ar *Cetero Research* iegūtajiem, lai gan atbildes dokumentācijā netika iekļauti šo pētījumu sīkāki rezultāti, kas to apstiprinātu. CHMP uzskatīja, ka šie rezultāti nevar tikt ekstrapolēti, lai apstiprinātu galvenā bioekvivalences pētījuma Nr. 2005-980 ticamību. CHMP ņēma vērā arī MAH pētījuma Nr. 2005-980 pārskatu un bioanalītiskā pārskata kvalitāti, kā arī ziņoto līdzību starp *Cetero Research* sniegtajiem rezultātiem un tiem, kuri iegūti atkārtotos pētījumos/analīzēs citām zālēm. Tika ņemta vērā arī zāļu vielas augstā šķīdība fizioloģiskā pH diapazonā, kā arī *Cilazapril Teva* un atsauces zāļu līdzīgā šķīdība. Tomēr CHMP neuzskatīja šos vispārīgos datus par pietiekamiem, lai nodrošinātu atkārtotu apliecinājumu, jo īpaši attiecībā uz *Cilazapril Teva* bioekvivalenci atsauces zālēm ES. CHMP arī ņēma vērā, ka paraugu nepieejamības dēļ nebija iespējams veikt atkārtotu analīzi paraugiem no klīniskā pētījuma, lai pārbaudītu sākotnēji iegūto datu ticamību, bet CHMP izteica atzinību par MAH nodomu atkārtot pētījumu, kura galīgie rezultāti visticamāk būs pieejami 2013. gada jūnija beigās. CHMP arī ņēma vērā PSUR datus, kas nenorādīja uz jebkādam bažām par drošumu, tomēr tie nav pietiekami, lai apstiprinātu šo zāļu bioekvivalenci.

Noslēgumā CHMP uzskatīja, ka iespējamie trūkumi *Cetero Research* filiālē veiktajos bioanalītiskajos pētījumos galveno bioekvivalences pētījumu padara par spēkā neesošu. Tādēļ, ņemot vērā nopietnās šaubas par to nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma Nr. 2005-980 datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju, kā arī ticama bioekvivalences pētījuma, kas īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Cilazapril Teva* bioekvivalenci ES atsauces zālēm, neesamību, CHMP nevarēja izdarīt secinājumus par *Cilazapril Teva* bioekvivalenci. CHMP uzskatīja, ka iepriekšējie secinājumi par bioekvivalenci būs jāapstiprina, atkārtojot bioekvivalences pētījumu.

Vispārējs secinājums un ieguvumu un riska attiecība

Pēc pieejamo datu izvērtēšanas CHMP joprojām bija nopietnas šaubas saistībā ar pārbaudes konstatējumiem *Cetero Research* filiālē Hjūstonā (Teksasā, ASV), kas saistīti ar nozīmīgā galvenā bioekvivalences pētījuma datu ticamību un precizitāti, kas iesniegti, lai pamatotu zāļu reģistrāciju. Šā iemesla dēļ, kā arī tāpēc, ka nav ticama bioekvivalences pētījuma, kas būtu īpaši izstrādāts, lai pierādītu *Cilazapril Teva* bioekvivalenci ES atsauces zālēm, *Cilazapril Teva* ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu.

Tādēļ CHMP ieteica apturēt reģistrācijas apliecību, līdz tiek darīti pieejami atbilstoši bioekvivalences dati.

Pamatojums reģistrācijas apliecības apturēšanai

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru *Cilazapril Teva* un sinonīmisku nosaukumu zālēm;
- Komiteja uzskatīja, ka pieejamie dati rada nopietnas bažas attiecībā uz pierādījumu par *Cilazapril Teva* un sinonīmisku nosaukumu zāļu bioekvivalenci ES atsauces zālēm, ņemot vērā bažas par datu ticamību, kas radušās pēc *Cetero Research* filiālē pārbaudes laikā iegūtajiem datiem;
- Komiteja uzskatīja, ka MAH atbildes nav pietiekamas, lai atspēkotu nopietnās šaubas par *Cilazapril Teva* un sinonīmisku nosaukumu zāļu bioekvivalences pierādījumu ES atsauces zālēm;
- Komiteja uzskata, ka ņemot vērā nopietnās šaubas par bioekvivalences pierādījumu, *Cilazapril Teva* un sinonīmisku nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība nevar tikt apstiprināta;

Tā rezultātā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja ieteica apturēt *Cilazapril Teva* un sinonīmisku nosaukumu zāļu reģistrācijas apliecības, jo:

- a. ieguvumu un riska attiecību nevar uzskatīt par labvēlīgu un;
- b. datus, kas pamato pieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu, nevar uzskatīt par korektiem.

Reģistrācijas apliecību apturēšanas atcelšanas nosacījumi ir izklāstīti CHMP atzinuma III pielikumā.