

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u r-raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Cilazapril Teva u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Il-US Food and Drug Administration infurmat lill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini li wara spezzjoni, tqajjem tħassib dwar it-tweġġ ta' studji bijoanalitiċi li saru mill-faċilitajiet ta' Cetero Research fi Houston (Texas, USA) matul il-perjodu minn April 2005 sa Ġunju 2010. L-ispezzjoni identifikat eżempji sinifikanti ta' mġiba ħażina u ksur tar-regolamenti federali, inkluż il-falsifikazzjoni ta' dokumenti u l-manipulazzjoni ta' kampjuni. Siti oħra ta' Cetero Research ma kinux affettwati.

Fl-Unjoni Ewropea, kien ikkunsidrat li dan seta' potenzjalment jaffettwa l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' għadd ta' prodotti mediċinali. L-EMA, is-CMD (h) u s-CHMP bdew proċess biex jidentifikaw u jevalwaw id-dossiers kollha tal-prodott mediċinali li jinkludu studji li kienu saru fil-faċilità msemmija hawn fuq matul il-perjodu ta' żmien identifikat. Fl-1 ta' Awwissu 2012, ir-Renju Unit ta' bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-prodotti identifikati awtorizzati fuq livell nazzjonali. Is-CHMP intalab jevalwa jekk in-nuqqasijiet fit-tweġġ ta' studji bijoanalitiċi li saru mill-faċilitajiet ta' Cetero Research fi Houston (Texas, USA) kellhomx impatt fuq il-benefiċċju/riskju tal-prodotti mediċinali kkonċernati u biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali awtorizzati li għalihom kienu saru studji jew li ġew analizzati l-kampjuni minn Cetero Research, matul il-perjodu ta' żmien identifikat, għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospizi jew irtirati.

Cilazapril Teva fih cilazapril, inibitur tal-enzima li taqleb l-aġġotensin pyridazine (inibitur tal-ACE) użat għall-kura tal-pressjoni għolja u ta' kollass kongestiv tal-qalb. L-applikazzjonijiet tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq inizjali għall-pilloli ta' Cilazapril Teva ġew appoġġati minn studju ta' bijoekwivalenza pivotali uniku (Studju 2005-980), li qabbel Cilazapril Teva mal-prodott ta' referenza tal-UE Vascace, li għalih, kampjuni ġew analizzati minn BA Research International (issa Cetero Research) bejn is-26 ta' Mejju 2005 u l-20 ta' Diċembru 2005. Cilazapril Teva jiġi bħala pilloli ta' 0.5 mg, 1 mg u 2.5 mg u 5 mg.

Bi twegiba għal-lista ta' mistoqsijiet tas-CHMP, l-MAH iddikjara li l-istudju ta' bijoekwivalenza pivotali 2005-980, imwettaq għal Cilazapril Teva issodisfa l-kriterji ta' bijoekwivalenza (estimi tal-punti ta' 93.4% u 100% għal AUC_{0-4h} u C_{max}, rispettivament) fir-rigward tal-Linja gwida dwar l-Investigazzjoni tal-Bioekwivalenza. Il-kwalità tar-rapport bijoanalitiku giet iċċekkjata internament mill-MAH u giet ikkunsidrata li hija ta' kwalità tajba, abbażi tal-linja gwida applikabbli dak il-ħin ("Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation", Mejju 2001). Nuqqasijiet minuri biss ġew identifikati, li ma kinux meqjusin li jinfluwenzaw ir-riżultat tal-bioekwivalenza klinika (eż. matriċi EDTA eżatta mhux speċifikata, daqs tal-lott ivvalidat mhux mogħti, ebda influwenza ta' plasma emolitika jew lipidemika murija, effett matriċi f'⁴ lottijiet tal-plasma differenti murija).

Barra minn hekk, l-MAH iddikjara li diġà kien wettaq għadd ta' ripetizzjonijiet jew ta' assaġġi mill-ġdid ta' studji bijoanalitiċi potenzjalment affettwati mis-sejbiet ta' Cetero Research għal prodotti ta' Teva oħrajn bi twegiba għat-tħassib imqajjem mill-FDA. L-MAH qies li r-riżultati sodisfaċenti ta' dawn l-analiżi mill-ġdid jissuġġerixxu li r-riżultat finali tal-istudju Cilazapril Teva ma ġiex influwenzat mill-analiżi bijo-analitika mwettqa f'Cetero Research, Houston. Madankollu, għal Cilazapril Teva, l-MAH iddikjara li ma kien hemm disponibbli ebda kampjun tal-istudju għall-istudju 2005-980 u għaldaqstant, ma hemm ebda possibilità li d-dejta tiġi analizzata mill-ġdid. Għaldaqstant, l-istudju sejjer jiġi ripetut, bir-riżultati finali mistennija li jkunu lesti sa tmiem Ġunju 2013.

L-MAH irrefera wkoll għad-dejta ta' dissoluzzjoni komparattiva għall-pilloli ta' Cilazapril Teva u l-prodott ta' referenza, bl-użu ta' tliet mezzi ta' dissoluzzjoni (0.1 N HCl, pH 4.5 acetate buffer u pH 6.8 phosphate buffer). Fit-tliet mezzi kollha, iż-żewġ prodotti rħew aktar minn 85% jew qrib il-85% tas-sustanza mediċinali fi 15-il minuta u aktar minn 95% f'20 minuta. L-MAH iddikjara li l-valuri f₂ kkalkolati indikaw similarità fid-dissoluzzjoni bejn il-prodotti mediċinali fit-tliet mezzi kollha, u għaldaqstant qies li l-probabilità li l-mediċina tiġi rilaxxata fl-istonku tkun waħda għolja. Is-soluzzjoni li tirriżulta mhijiex mistennija li tippreċipita f'valuri ta' pH oġġla aktar tard fl-intestin, minħabba s-solubilità akwea tal-kompost. Għaldaqstant, l-MAH kien tal-fehma li l-formolazzjoni ta' dan il-prodott b'rilaxx immedjat se jkollha biss ftit influwenza fuq il-bijodisponibilità, li hija appoġġata minn stimi ta' punti tajbin għall-AUC u C_{max} fl-istudju 2005-980.

Fl-aħħar nett, l-MAH innota li r-rapport perijodiku għall-aġġornament dwar is-sigurtà (PSUR) Nru 383/01/12, datat it-13 ta' Frar 2012, ma rrapporta ebda numru miżjud ta' tħassib dwar is-sigurtà b'cilazapril. Ir-rapport ikopri l-perjodu mill-1 ta' Jannar 2009 sal-31 ta' Diċembru 2011 u identifika żewġ rapporti ta' każijiet, li t-tnejn li huma kienu rapporti ikkonfermati medikament li jiddeskrivu reazzjonijiet

avversi mhux serji. L-MAH qies li d-dejta deskritta f'dan il-PSUR ma kellhiex impatt fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Cilazapril Teva.

Is-CHMP ivvaluta t-tweġibiet tal-MAH u nnota li l-MAH irrepeta għadd ta' studji, filwaqt li pproduċa dejta b'mod konformi ma' dik miksuba minn Cetero Research, għalkemm ma kien hemm ebda dettall ta' dawn l-istudji fid-dokumentazzjoni tat-tweġibiet sabiex jappoġġa dan. Is-CHMP qies li dawn ir-riżultati ma jistgħux jiġu estrapolati sabiex jikkonfermaw l-affidabbiltà tal-istudju ta' bijoekwivalenza pivotali 2005-980. Is-CHMP innota wkoll ir-reviżjoni mill-MAH tal-istudju 2005-980 u l-kwalità tar-rapport bijo-analitiku u s-similarità rrapportata bejn ir-riżultati ġenerati minn Cetero Research u dawk misjuba minn studji/analizi ripetuti għal prodotti mediċinali oħrajn. In-natura ferm solubbli tas-sustanza mediċinali fuq il-medda tal-pH fiżjoloġika u s-similarità fid-dissoluzzjoni bejn Cilazapril Teva u l-prodott ta' referenza giet rikonoxxuta wkoll. Madankollu, is-CHMP ma qiesx li din id-dejta ġenerali kienet suffiċjenti sabiex jipprovdli serħan il-moħħ mill-ġdidspeċifikament fir-rigward tal-bioekwivalenza ta' Cilazapril Teva mal-prodott ta' referenza tiegħu tal-UE. Is-CHMP innota wkoll li minhabba n-nuqqas ta' disponibiltà ta' kampjuni, ma kienx possibbli li l-kampjuni mill-istudju kliniku jiġu analizzati mill-ġdid sabiex tiġi ċekkjata l-validità tas-sejbiet oriġinali, iżda s-CHMP għaraf l-intenzjoni tal-MAH li jirrepeti l-istudju, bir-riżultati finali mistennija li jkunu disponibbli sa tmiem Gunju 2013. Is-CHMP innota wkoll id-dejta tal-PSUR, li ma indikat l-ebda tħassib dwar is-sigurtà; madankollu mhijiex biżżejjed biex tikkonferma l-bioekwivalenza tal-prodott.

Bħala konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra li n-nuqqasijiet potenzjali fit-tweġiq tal-istudji bjoanalitiċi mill-faċilitajiet ta' Cetero Research jinvalidaw l-istudju pivotali ta' bioekwivalenza. Għalhekk, minhabba d-dubbi serji rigward l-affidabbiltà u l-korrettezza tad-dejta mill-istudju pivotali kritiku ta' bioekwivalenza 2005-980, sottomessa b'appoġġ għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u fin-nuqqas ta' studju affidabbli ta' bioekwivalenza speċifikament imfassal biex jistabbilixxi l-bioekwivalenza ta' Cilazapril Teva mal-prodott ta' referenza tiegħu tal-UE, is-CHMP ma setax jikkonkludi dwar il-bioekwivalenza ta' Cilazapril Teva. Is-CHMP kien tal-fehma li l-konklużjonijiet preċedenti rigward il-bioekwivalenza jeħtieġu jiġu kkonfermati billi l-istudju ta' bioekwivalenza jerga' jiġi ripetut.

Konklużjoni ġenerali u l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju

Wara li vvaluta d-dejta disponibbli, is-CHMP kien għad fadallu dubbi serji minhabba s-sejbiet tal-ispezzjoni tal-faċilitajiet ta' Cetero Research fi Houston (Texas, USA), dwar l-affidabbiltà u l-korrettezza tad-dejta mill-istudju pivotali kritiku ta' bioekwivalenza sottomessa b'appoġġ tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Għalhekk, u fin-nuqqas ta' studju affidabbli ta' bioekwivalenza speċifikament imfassal biex jistabbilixxi l-bioekwivalenza ta' Cilazapril Teva mal-prodott ta' referenza tiegħu tal-UE, il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Cilazapril Teva ma jistax jiġi kkunsidrat bħala favorevoli.

Is-CHMP għalhekk irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq sakemm ikun hemm disponibbli dejta adegwata ta' bioekwivalenza.

Raġunijiet għas-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Cilazapril Teva u ismijiet assoċjati.
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-dejta disponibbli qajmet dubbi serji dwar l-evidenza tal-bioekwivalenza ta' Cilazapril Teva u ismijiet assoċjati mal-prodott ta' referenza tal-UE fid-dawl tat-tħassib dwar l-affidabbiltà tad-dejta, minhabba s-sejbiet tal-ispezzjoni tal-faċilitajiet ta' Cetero Research.
- Il-Kumitat ikkunsidra li t-tweġibiet tal-MAH mhumieq adegwati sabiex jiġu rifjutati d-dubbi serji dwar l-evidenza tal-bioekwivalenza ta' Cilazapril Teva u ismijiet assoċjati mal-prodott ta' referenza tal-UE.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li wara li jitqiesu d-dubbi serji fir-rigward tal-evidenza tal-bioekwivalenza, il-benefiċċju-riskju ta' Cilazapril Teva u ismijiet assoċjati ma jistax jiġi kkonfermat.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat irrakkomanda s-sospensjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Cilazapril Teva u ismijiet assoċjati skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE; minhabba li

- a. il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ma jistax jitqies bħala favorevoli u

- b. id-dettalji li jappoġġjaw l-applikazzjoni kif previst fl-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/83/KE ma jistgħux jitqiesu bħala korretti

Il-kundizzjonijiet għat-tneħħija tas-sospensjoni tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq huma stabbiliti fl-Anness III għall-opinjoni tas-CHMP.