

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Cilazapril Teva a súvisiacich názvy (pozri prílohu I)

Federálny úrad Spojených štátov pre potraviny a lieky (US Food and Drug Administration, FDA) informoval Európsku agentúru pre lieky, že po kontrole sa vyskytli obavy týkajúce sa vykonávania bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA) v období od apríla 2005 do júna 2010. Počas kontroly boli zistené významné prípady pochybenia a porušenia federálnych zákonov vrátane falšovania dokumentácie a manipulácie so vzorkami. Iné pracoviská spoločnosti Cetero Research neboli do tejto činnosti zapojené.

V Európskej únii sa dospelo k záveru, že táto skutočnosť by mohla mať potenciálny vplyv na povolenia na uvedenie mnohých liekov na trh. Agentúra EMA, koordinácia skupina CMD(h) a výbor CHMP začali proces na identifikáciu a posúdenie kompletnej dokumentácie k liekom, ktorá obsahuje štúdie vykonané v uvedenom zariadení v zistenom období. Dňa 1. augusta 2012 Spojené kráľovstvo iniciovalo postúpenie veci podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v súvislosti s identifikovanými liekmi, pre ktoré bolo udelené povolenie na uvedenie na trh na vnútroštátnej úrovni. Výbor CHMP bol požiadaný, aby vyhodnotil, či nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií, ktorých sa dopustila spoločnosť Cetero Research vo svojich zariadeniach v Houstone (Texas, USA), majú vplyv na pomer prínosu a rizika príslušných liekov, a aby vydal stanovisko v súvislosti s tým, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre lieky, pre ktoré spoločnosť Cetero Research vykonávala štúdie alebo analyzovala vzorky počas zisteného obdobia, zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Liek Cilazapril Teva obsahuje cilazapril, pyridazínový inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (inhibítor ACE) používaný na liečbu hypertenzie a kongestívneho srdcového zlyhania. Pôvodné žiadosti o povolenie na uvedenie lieku Cilazapril Teva tablety na trh boli podložené jednou hlavnou bioekvivalenčnou štúdiou (štúdia 2005-980), v ktorej sa porovnával liek Cilazapril Teva s referenčným liekom EÚ Vascace a pre ktorú analyzovala vzorky spoločnosť BA Research International (teraz Cetero Research) od 26. mája 2005 do 20. decembra 2005. Liek Cilazapril Teva je dostupný ako tablety 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg a 5 mg.

V odpovedi na zoznam otázok výboru CHMP držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že hlavná bioekvivalenčná štúdia 2005-980 vykonaná pre liek Cilazapril Teva spĺňa kritériá biologickej rovnocennosti (bodové odhady 93,4 % pre parameter AUC_{0-4h} a 100 % pre parameter C_{max}) podľa usmernenia pre skúmanie biologickej rovnocennosti. Kvalitu bioanalytickej správy skontroloval interne držiteľ povolenia na uvedenie na trh a na základe aktuálne platného usmernenia („Priemyselné usmernenie – overenie bioanalytickej metódy“, máj 2001) usúdil, že je dobrá. Zistili sa len menšie nedostatky, ktoré sa nepovažovali za nedostatky ovplyvňujúce výsledok klinickej biologickej rovnocennosti (napr. nebola uvedená presná matica EDTA a veľkosť overenej šarže, nebol potvrdený vplyv hemolytickej a lipidemickej plazmy, bol uvedený vplyv matrice pri 4 rôznych šaržach plazmy).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho uviedol, že v reakcii na obavy úradu FDA už uskutočnil viacero opakovaní a opätovných analýz bioanalytických štúdií týkajúcich sa iných liekov Teva, ktoré mohli byť potenciálne ovplyvnené výsledkami kontroly spoločnosti Cetero Research. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že uspokojivé výsledky týchto opakovaných analýz nasvedčujú tomu, že konečný výsledok štúdie lieku Cilazapril Teva nebol ovplyvnený bioanalytickými analýzami vykonanými v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone. V prípade lieku Cilazapril Teva však držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že k dispozícii nemal žiadne skúšané vzorky pre štúdiu 2005-980, takže neexistuje žiadna možnosť opätovnej analýzy údajov. Štúdia sa preto zopakuje a očakáva sa, že konečné výsledky budú k dispozícii koncom júna 2013.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa odvolal aj na porovnávacie údaje o rozpustnosti lieku Cilazapril Teva tablety a referenčného lieku pomocou troch rôznych rozpúšťadiel (0,1 N HCl, octanový pufer pH 4,5 a fosfátový pufer pH 6,8). Vo všetkých troch médiách oba lieky uvoľnili viac ako 85 % alebo približne 85 % účinnej látky do 15 minút a viac ako 95 % do 20 minút. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že vypočítané hodnoty f₂ naznačili podobnosť rozpustnosti liekov vo všetkých troch médiách, a preto usúdil, že možnosť uvoľňovania lieku v žalúdku je vysoká. V prípade výsledného roztoku sa neočakáva následná precipitácia pri vyššom pH v črevách v dôsledku dobrej rozpustnosti zlúčeniny vo vodných roztokoch. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa preto domnieval, že forma tohto lieku s okamžitým uvoľňovaním bude mať len malý vplyv na biologickú dostupnosť, čo podporujú aj dobré bodové odhady parametrov AUC a C_{max} v štúdiu 2005-980.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh napokon uviedol, že správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) č. 383/01/12 z 13. februára 2012 neobsahovala zvýšený počet obáv súvisiacich s cilazaprilom. Správa sa týka obdobia od 1. januára 2009 do 31. decembra 2011 a identifikovala dve prípadové správy, pričom obe boli lekárske potvrdené správy opisujúce nežiaduce reakcie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh usúdil, že údaje opísané v tejto správe PSUR nemali vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Cilazapril Teva.

Výbor CHMP preskúmal odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh a konštatoval, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh zopakoval viaceré štúdie a dospel k výsledkom, ktoré sú v súlade s výsledkami získanými spoločnosťou Cetero Research, hoci dokumentácia k odpovediam neobsahovala žiadne podrobnosti o štúdiách na podporu tohto tvrdenia. Výbor CHMP usúdil, že tieto výsledky nemožno extrapolovať na potvrdenie spoľahlivosti hlavnej bioekvivalenčnej štúdie 2005-980. Výbor CHMP tiež zbral do úvahy preskúmanie štúdie 2005-980 držiteľom povolenia na uvedenie na trh, kvalitu bioanalytickej správy a uvedenú podobnosť medzi výsledkami, ku ktorým dospela spoločnosť Cetero Research, a výsledkami zistenými počas opakovaných štúdií a analýz iných liekov. Uznal aj vysokú rozpustnosť liekovej látky vo fyziologickom rozsahu pH a podobnosť rozpustnosti medzi liekom Cilazapril Teva a referenčným liekom. Výbor CHMP však nepovažoval tieto všeobecné údaje za dostatočné na konkrétne potvrdenie biologickej rovnocennosti lieku Cilazapril Teva s referenčným liekom EÚ. Výbor CHMP tiež konštatoval, že v dôsledku nedostupnosti vzoriek nebolo možné opakovane analyzovať vzorky z klinickej štúdie na účely kontroly platnosti pôvodných výsledkov. Výbor CHMP však zbral do úvahy úmysel držiteľa povolenia na uvedenie na trh zopakovať štúdiu, ktorej konečné výsledky sa očakávajú koncom júna 2013. Výbor CHMP tiež zbral do úvahy údaje zo správy PSUR, ktoré nenasvedčujú žiadnym bezpečnostným rizikám, ale sú nedostatočné na potvrdenie biologickej rovnocennosti lieku.

Výbor CHMP nakoniec usúdil, že potenciálne nedostatky pri vykonávaní bioanalytických štúdií v zariadeniach spoločnosti Cetero Research rušia platnosť hlavnej bioekvivalenčnej štúdie. Výbor CHMP preto vzhľadom na vážne pochybnosti o spoľahlivosti a správnosti údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie 2005-980 predloženej na podporu povolenia na uvedenie na trh a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti lieku Cilazapril Teva s jeho referenčným liekom EÚ nebol schopný dospieť k záveru v súvislosti s biologickou rovnocennosťou lieku Cilazapril Teva. Výbor CHMP zaujal stanovisko, že predchádzajúce závery týkajúce sa biologickej rovnocennosti bude nutné potvrdiť zopakovaním bioekvivalenčnej štúdie.

Celkový záver a pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP preskúmal dostupné údaje a má aj naďalej vážne pochybnosti v súvislosti s výsledkami kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research v Houstone (Texas, USA), pokiaľ ide o spoľahlivosť a správnosť údajov z rozhodujúcej hlavnej bioekvivalenčnej štúdie predloženej na podporu povolenia na uvedenie na trh. Z tohto dôvodu a v neprítomnosti spoľahlivej bioekvivalenčnej štúdie konkrétne zameranej na stanovenie biologickej rovnocennosti lieku Cilazapril Teva s jeho referenčným liekom EÚ nemožno pomer prínosu a rizika lieku Cilazapril Teva považovať za priaznivý.

Výbor CHMP preto odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh, kým nebudú k dispozícii dostatočné údaje o biologickej rovnocennosti.

Odôvodnenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh

Kedže

- výbor zvážil postup podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES pre liek Cilazapril Teva a súvisiace názvy;
- výbor usúdil, že dostupné údaje spôsobujú vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti lieku Cilazapril Teva a súvisiacich názvov s referenčným liekom EÚ vzhľadom na obavy týkajúce sa spoľahlivosti údajov na základe výsledkov kontroly v zariadeniach spoločnosti Cetero Research;
- výbor usúdil, že odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh nie sú dostatočné na vyvrátenie vážnych pochybností v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti lieku Cilazapril Teva a súvisiacich názvov s referenčným liekom EÚ;

- výbor sa domnieva, že vzhľadom na vážne pochybnosti v súvislosti s dôkazmi o biologickej rovnocennosti nemožno potvrdiť pomer prínosu a rizika lieku Cilazapril Teva a súvisiacich názvov;

výbor v dôsledku toho odporučil pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre liek Cilazapril Teva a súvisiace názvy podľa článku 116 smernice č. 2001/83/ES, pretože

- a. pomer rizika a prínosu nemožno považovať za priaznivý a
- b. údaje na podporu žiadosti podľa článku 10 smernice č. 2001/83/ES nemožno považovať za správne.

Podmienky na zrušenie pozastavenia povolení na uvedenie na trh sú stanovené v prílohe III stanoviska výboru CHMP.