

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Cilazapril Teva in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) je Evropsko agencijo za zdravila obvestila, da so bili po inšpekcijskem pregledu izraženi pomisleki o izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) v obdobju od aprila 2005 do junija 2010. Pri pregledu so odkrili pomembne primere kršitev zveznih predpisov, vključno s ponarejanjem dokumentov in manipulacijo z vzorci. Drugi centri raziskovalne ustanove Cetero Research niso bili prizadeti.

V Evropski uniji so menili, da bi to lahko vplivalo na dovoljenja za promet s številnimi zdravili. EMA, CMD(h) in CHMP so začeli postopek, s katerim želijo odkriti in oceniti vso dokumentacijo zdravil, ki vključujejo študije, opravljene v zgoraj omenjeni ustanovi v navedenem časovnem obdobju. Združeno kraljestvo je 1. avgusta 2012 začelo napotitveni postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za ugotovljena nacionalno odobrena zdravila. Odbor CHMP so zaprosili za oceno o tem, ali pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA), vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi pri uporabi zadevnih zdravil, ter za mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z odobrenimi zdravili, za katera so bile v ustanovi Cetero Research v navedenem časovnem obdobju opravljene študije ali analizirani vzorci, ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti.

Zdravilo Cilazapril Teva vsebuje cilazapril, piridazinski zaviralec angiotenzin-konvertaze (zaviralec ACE), ki se uporablja za zdravljenje hipertenzije in kongestivnega srčnega popuščanja. Prvotne vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Cilazapril Teva tablete so bile podprte z eno ključno študijo biološke enakovrednosti (študijo 2005-980), v kateri so zdravilo Cilazapril Teva primerjali z referenčnim zdravilom v EU Vascace, pri čemer je vzorce analizirala družba BA Research International (zdaj Cetero Research) med 26. majem 2005 in 20. decembrom 2005. Zdravilo Cilazapril Teva je na voljo v obliki 0,5-, 1-, 2,5- in 5-miligramskih tablet.

Kot odgovor na seznam vprašanj odbora CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da je ključna študija biološke enakovrednosti 2005-980, izvedena za zdravilo Cilazapril Teva, izpolnila merila (točkovni oceni 93,4 % za AUC-4h in 100 % za Cmax) glede smernice za proučevanje biološke enakovrednosti. Kakovost bioanalitičnega poročila je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom preveril interno in je menil, da je dobra, kar je temeljilo na smernici, ki je veljala v tistem času („Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation“ – Smernica za stroko – validacija bioanalitične metode, maj 2001). Ugotovili so samo majhne razlike, za katere so menili, da ne bodo vplivale na izid klinične biološke enakovrednosti (npr. natančen matriks EDTA ni opredeljen, velikost validirane serije ni navedena, vpliv na hemolitično ali lipidemično plazmo ni prikazan, učinek matriksa prikazan pri 4 različnih serijah plazme).

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kot odziv na pomisleke urada FDA navedel, da je že izvedel številne ponovitve ali ponovne teste za bioanalitične študije, na katere so morebitno vplivale ugotovitve ustanove Cetero Research za druga zdravila Teva. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da zadovoljivi rezultati ponovnih analiz kažejo, da bioanalitične analize, ki jih je opravila ustanova Cetero Research v Houstonu, niso vplivale na končni izid študije z zdravilom Cilazapril Teva. Vendar je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel, da za zdravilo Cilazapril Teva v študiji 2005-980 niso bili na voljo nobeni vzorci in da zaradi tega ni bilo možnosti za ponovno analizo podatkov. Študija bo zato ponovljena, končni rezultati pa se pričakujejo konec junija 2013.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil tudi primerjalne podatke o raztapljanju zdravila Cilazapril Teva tablete in referenčnega zdravila, pri čemer so bila uporabljena tri različna sredstva za raztapljanje (0,1 N HCl, pH 4,5 acetatni pufer in pH 6,8 fosfatni pufer). V vseh treh sredstvih je zdravilo sprostilo več kot 85 % ali skoraj 85 % zdravilne učinkovine v 15 minutah ter več kot 95 % v 20 minutah. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da so izračunane vrednosti f₂ pokazale podobno raztapljanje med zdraviloma v vseh treh sredstvih, zato je verjetnost, da se bo zdravilo sprostilo v želodcu, velika. Ni pričakovati, da se bo nastala raztopina oborila pozneje v črevesu pri večjih vrednostih pH, saj je spojina dobro topna v vodi. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zato menil, da bo imela formulacija tega zdravila s takojšnjim sproščanjem samo majhen vpliv na biološko uporabnost, kar podpirajo dobre točkovne ocene za AUC in Cmax v študiji 2005-980.

Na koncu je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom omenil, da v rednem posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR) št. 383/01/12 z dne 13. februarja 2012 ni navedbe o povečanem številu varnostnih težav s cilazaprilom. V poročilu, ki zajema obdobje od 1. januarja 2009 do 31. decembra 2011, sta bili obravnavani dve zdravstveno potrjeni poročili o primeru, v katerih so opisani neresni neželeni učinki. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je menil, da podatki v tem poročilu PSUR niso vplivali na razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilu Cilazapril Teva.

Odbor CHMP je ocenil odgovore imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in ugotovil, da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ponovil številne študije, ki so podale podatke, skladne s podatki, ki so bili pridobljeni v ustanovi Cetero Research, čeprav v dokumentacijo z odgovori niso bile vključene podrobnosti teh študij, ki bi to podprle. Odbor CHMP je menil, da teh podatkov ni mogoče ekstrapolirati, s čimer bi se lahko potrdila zanesljivost ključne študije biološke enakovrednosti 2005-980. Prav tako je upošteval pregled študije 2005-980, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ter kakovost bioanalitičnega poročila in poročano podobnost med rezultati, ki jih je pridobila ustanova Cetero Research, in rezultati, ki so jih ugotovili pri ponovljenih študijah/analizah za druga zdravila. Upoštevali so tudi veliko topnost zdravilne učinkovine v fiziološkem razponu pH ter raztapljanje, ki je bilo podobno med zdravilom Cilazapril Teva in referenčnim zdravilom. Odbor CHMP je menil, da ti splošni podatki niso zadostni za ponovno zagotovitev biološke enakovrednosti zdravila Cilazapril Teva in referenčnega zdravila v EU. Odbor CHMP je prav tako ugotovil, da zaradi pomanjkljive razpoložljivosti vzorcev ni bilo mogoče ponovno analizirati vzorcev iz klinične študije, da bi se preverila veljavnost izvirnih ugotovitev. Upošteval je namen imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da ponovi študijo, pri čemer se končni rezultati pričakujejo konec junija 2013. Odbor CHMP je pregledal tudi podatke v poročilu PSUR, v katerih ni izpostavljenih nobenih varnostnih težav, vendar to ni bilo zadostno za potrditev biološke enakovrednosti zdravila.

Odbor CHMP je sklenil, da morebitne pomanjkljivosti v izvedbi bioanalitičnih študij, opravljenih v ustanovi Cetero Research, razveljavijo ključno študijo biološke enakovrednosti. Zaradi resnih pomislekov glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti 2005-980, predložene kot podpora za dovoljenje za promet z zdravilom, in zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravila Cilazapril Teva in referenčnega zdravila v EU, odbor CHMP ni mogel sklepati o biološki enakovrednosti zdravila Cilazapril Teva. Odbor CHMP je menil, da bo treba prejšnje zaključke glede biološke enakovrednosti potrditi s ponovno izvedbo študije biološke enakovrednosti.

Splošni zaključek ter razmerje med tveganji in koristmi

Na podlagi ocene razpoložljivih podatkov ima odbor CHMP še vedno resne dvome zaradi ugotovitev inšpekcijskega pregleda prostorov ustanove Cetero Research v Houstonu (Teksas, ZDA) glede zanesljivosti in pravilnosti podatkov iz kritične, ključne študije biološke enakovrednosti, predložene kot podpora za dovoljenje za promet z zdravilom. Zaradi odsotnosti zanesljive študije biološke enakovrednosti, posebej zasnovane za ugotavljanje biološke enakovrednosti zdravila Cilazapril Teva in referenčnega zdravila v EU, razmerja med tveganji in koristmi ni mogoče obravnavati kot pozitivnega.

Odbor CHMP je zato predlagal začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom, dokler ustrezni podatki o biološki enakovrednosti ne bodo na voljo.

Podlaga za začasni umik dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Cilazapril Teva in povezana imena.
- Odbor je menil, da so razpoložljivi podatki povzročili resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravila Cilazapril Teva in povezanih imen ter referenčnega zdravila v EU zaradi pomislekov glede zanesljivosti podatkov, ki so bili izpostavljeni v ugotovitvah inšpekcijskega pregleda ustanove Cetero Research.
- Odbor je menil, da odgovori imetnika dovoljenja za promet z zdravilom niso zadostni, da bi zavrnil resne dvome glede dokazov o biološki enakovrednosti zdravila Cilazapril Teva in povezanih imen ter referenčnega zdravila v EU.

- Odbor je mnenja, da zaradi resnih dvomov glede dokazov o biološki enakovrednosti ni mogoče potrditi razmerja med tveganji in koristmi zdravila Cilazapril Teva in povezanih imen.

je odbor priporočil začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom Cilazapril Teva in povezanimi imeni v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES, ker

- a. razmerje med tveganji in koristmi ni pozitivno ter
- b. podatki, ki naj bi podprli vlogo v skladu s členom 10 Direktive 2001/83/ES, niso pravilni.

Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom so določeni v Prilogi III mnenja odbora CHMP.