

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Cilazapril Teva och associerade namn (se bilaga I)

USA:s Food and Drug Administration informerade Europeiska läkemedelsmyndigheten om att det efter en inspektion av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har väckts farhågor över hur bioanalytiska studier utfördes under perioden april 2005–juni 2010. Vid inspektionen fastställdes betydande fall av oriktigheter och överträdelser av de federala författningarna, däribland förfälskning av dokument och manipulation av prov. Inga andra Cetero Research-anläggningar berördes.

Inom Europeiska unionen ansågs detta potentiellt kunna påverka godkännandena för försäljning för ett antal läkemedel. EMA, CMD(h) och CHMP inledde ett förfarande för att fastställa och bedöma alla läkemedelsunderlag för studier som utförts vid denna anläggning under den identifierade tidsperioden. Den 1 augusti 2012 inledde Storbritannien ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för de identifierade nationellt godkända produkterna. CHMP ombads bedöma huruvida bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA) har påverkat de berörda läkemedlens nytta-riskförhållande samt att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av godkända läkemedel för vilka studier har utförts eller prov analyserats av Cetero Research, under den fastställda tidsperioden, bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

Cilazapril Teva innehåller cilazapril, en pyridazin-angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) som används för behandling av hypertoni och kronisk hjärtinsufficiens. De initiala ansökningarna om godkännande för försäljning av Cilazapril Teva tabletter understöddes av en enda pivotal bioekvivalensstudie (studie 2005-980), där Cilazapril Teva jämfördes med EU:s referensprodukt Vascace, för vilken prov analyserades av BA Research International (nu Cetero Research) mellan den 26 maj 2005 och 20 december 2005. Cilazapril Teva finns som tabletter på 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg och 5 mg.

Som svar på CHMP:s frågelista menade innehavaren av godkännande för försäljning att den pivotala bioekvivalensstudien 2005-980 som utfördes för Cilazapril Teva uppfyllde kriterierna för bioekvivalens (punktskattningar på 93,4 procent och 100 procent för AUC_{0-4h} respektive C_{max}) med hänsyn till "Guideline on the Investigation of Bioequivalence". Kvaliteten på den bioanalytiska rapporten kontrollerades internt av innehavaren av godkännande för försäljning och ansågs hålla god kvalitet, utifrån de vid tillfället gällande riktlinjerna ("Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation", maj 2001). Endast mindre avvikelser fastställdes, vilka inte ansågs påverka resultatet av den kliniska bioekvivalensen (t.ex. exakt EDTA-matris angavs inte, godkänd storlek för tillverkningsssats angavs inte, ingen inverkan av hemolytisk eller lipidemisk plasma visades, matriseffekt i 4 olika plasmatillverkningsssatser visades).

Dessutom menade innehavaren av godkännande för försäljning sig redan ha utfört ett antal upprepade eller nya tester av bioanalytiska studier som potentiellt påverkats av de fynd som gjorts av Cetero Research för andra Teva-produkter som svar på FDA:s farhågor. Innehavaren av godkännande för försäljning fann att de tillfredsställande resultaten av dessa nya analyser tyder på att slutresultaten av Cilazapril Teva-studien inte påverkades av de bioanalytiska analyserna vid Cetero Research, Houston. För Cilazapril Teva menade dock innehavaren av godkännande för försäljning att inga studieprov fanns tillgängliga för studie 2005-980 och att uppgifterna därför inte kan analyseras på nytt. Studien kommer därför att upprepas, och slutresultaten förväntas vara tillgängliga vid slutet av juni 2013.

Innehavaren av godkännande för försäljning hänvisade dessutom till jämförande upplösningsdata för Cilazapril Teva tabletter och referensprodukten, med hjälp av tre olika upplösningsmedier (0,1 N HCl, acetatbuffert pH 4,5 och fosfatbuffert pH 6,8). I samtliga tre medier frisatte båda produkterna över 85 procent eller nära 85 procent av läkemedelssubstansen inom 15 minuter och över 95 procent inom 20 minuter. Innehavaren av godkännande för försäljning menade att de beräknade f₂-värdena tydde på en upplösningslikhet mellan läkemedelsprodukterna i samtliga tre medier, och ansåg därför att det var hög sannolikhet för att läkemedlet frisätts i magen. Den resulterande lösningen förväntas inte fälla ut vid högre pH-värden senare i tarmarna, till följd av föreningens goda vattenlöslighet. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg därför att formuleringen av denna produkt med omedelbar frisättning bara kommer att ha en mindre inverkan på biotillgängligheten, vilket stöds av goda punktskattningar för AUC och C_{max} i studie 2005-980.

Slutligen noterade innehavaren av godkännande för försäljning att det i den periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten (PSUR) nr 383/01/12, av den 13 februari 2012, inte rapporterades något ökat antal säkerhetsproblem med cilazapril. Rapporten täcker perioden 1 januari 2009–31 december 2011 och identifierade två fallrapporter, vilka båda var medicinskt bekräftade rapporter som beskrev ej allvarliga biverkningar. Innehavaren av godkännande för försäljning ansåg att uppgifterna i denna PSUR inte påverkade nytta-riskförhållandet för Cilazapril Teva.

CHMP bedömde svaren från innehavaren av godkännande för försäljning och noterade att innehavaren av godkännande för försäljning hade upprepat ett antal studier och framställt data i linje med dem som Cetero Research tagit fram, även om inga närmare uppgifter från dessa studier ingick i svarsdokumentationen till stöd för detta. CHMP fann att dessa resultat inte kunde extrapoleras för att bekräfta tillförlitligheten av den pivotala bioekvivalensstudien 2005-980. CHMP noterade också den granskning som innehavaren av godkännande för försäljning utfört av studie 2005-980 och kvaliteten på den bioanalytiska rapporten och den rapporterade likheten mellan de resultat som framställdes av Cetero Research och de efter upprepade studier/analyser för andra läkemedelsprodukter. Läkemedelssubstansens höga löslighet över det fysiologiska pH-intervallet och den likartade upplösningen mellan Cilazapril Teva och referensprodukten erkändes också. Emellertid ansåg inte CHMP att dessa allmänna data var tillräckliga för att ge visshet särskilt vad gäller bioekvivalensen av Cilazapril Teva med EU:s referensprodukt. CHMP noterade dessutom att den bristande tillgången till prov gjorde det omöjligt att göra en ny analys av proven från den kliniska studien för att kontrollera de ursprungliga fyndens validitet, men CHMP tillstod att innehavaren av godkännande för försäljning avsåg att upprepa studien, och slutresultaten förväntas vara tillgängliga i slutet av juni 2013. CHMP noterade även PSUR-uppgifterna som inte påvisade några säkerhetsproblem, även om dessa inte räcker för att bekräfta produktens bioekvivalens.

Sammanfattningsvis fann CHMP att den pivotala bioekvivalensstudien tillbakavisas av de potentiella bristerna i utförandet av bioanalytiska studier vid Cetero Research-anläggningarna. Till följd av de allvarliga tvivlen över tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien 2005-980, som lämnats in till stöd för godkännandet för försäljning, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Cilazapril Teva med EU:s referensprodukt, var det inte möjligt för CHMP att fastställa bioekvivalensen av Cilazapril Teva. CHMP ansåg att de tidigare slutsatserna om bioekvivalensen behöver bekräftas genom upprepning av bioekvivalensstudien.

Övergripande slutsats och nytta-riskförhållande

Efter att ha bedömt de tillgängliga uppgifterna har CHMP fortfarande allvarliga tvivel till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna i Houston (Texas, USA), beträffande tillförlitligheten och korrektheten hos uppgifterna från den avgörande pivotala bioekvivalensstudien som lämnats in till stöd för godkännandet för försäljning. Därför, och i avsaknad av en tillförlitlig bioekvivalensstudie som särskilt utformats för att fastställa bioekvivalensen av Cilazapril Teva med EU:s referensprodukt, kan inte nytta-riskförhållandet för Cilazapril Teva betraktas som gynnsamt.

CHMP rekommenderade därför ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning tills tillräckliga bioekvivalensdata finns tillgängliga.

Skäl till tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för Cilazapril Teva och associerade namn.
- Kommittén fann att de tillgängliga uppgifterna gav upphov till allvarliga tvivel över bevisen för bioekvivalens av Cilazapril Teva och associerade namn med EU:s referensprodukt med tanke på farhågor över uppgifternas tillförlitlighet, till följd av fynden vid inspektionen av Cetero Research-anläggningarna.
- Kommittén fann att svaren från innehavaren av godkännande för försäljning inte är tillräckliga för att tillbakavisa de allvarliga tvivlen över bevisen för bioekvivalens av Cilazapril Teva och associerade namn med EU:s referensprodukt.

- Kommittén anser att de allvarliga tvivlen beträffande bevisen för bioekvivalens medför att nytta-riskförhållandet för Cilazapril Teva och associerade namn inte kan bekräftas.

Till följd av detta rekommenderade kommittén ett tillfälligt upphävande av godkännandena för försäljning för Cilazapril Teva och associerade namn, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, eftersom

- a. nytta-riskförhållandet inte kan anses vara gynnsamt och
- b. de närmare uppgifterna till stöd för ansökan enligt artikel 10 i direktiv 2001/83/EG inte kan anses vara korrekta.

Villkoren för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning finns i bilaga III till CHMP:s yttrande.