

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Cilazapril Teva e nomes associados (ver Anexo I)

O organismo norte-americano FDA (*Food and Drug Administration*) informou a Agência Europeia de Medicamentos de que, na sequência de uma inspeção, surgiram preocupações acerca da realização dos estudos bioanalíticos efetuados pelas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA), durante o período que decorreu de abril de 2005 a junho de 2010. A inspeção identificou exemplos significativos de falhas e violações dos regulamentos federais, incluindo falsificação de documentos e manipulação de amostras. Outros centros da Cetero Research não foram afetados.

Na União Europeia, considerou-se que esta situação poderia vir a ter um potencial impacto nas Autorizações de Introdução no Mercado de uma série de medicamentos. A EMA, o CMD(h) e o CHMP deram início a um processo com o objetivo de identificar e avaliar todos os dossiês de medicamentos que incluíam estudos realizados nas instalações supramencionadas durante o período de tempo identificado. Em 1 de agosto de 2012, o Reino Unido desencadeou um processo de arbitragem nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os medicamentos identificados autorizados a nível nacional. Foi solicitado ao CHMP que avaliasse se as deficiências na realização dos estudos bioanalíticos pelas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA) teriam impacto na relação risco-benefício dos medicamentos em questão e que emitisse um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos autorizados relativamente aos quais a Cetero Research, durante o período de tempo identificado, tinha realizado estudos ou analisado amostras, deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

O Cilazapril Teva contém cilazapril, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (inibidor da ECA) da piridazina utilizado para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva. Os pedidos iniciais de Autorização de Introdução no Mercado para Cilazapril Teva comprimidos foram suportados por um único estudo de bioequivalência essencial (Estudo 2005-980), o qual comparou Cilazapril Teva com o medicamento de referência da UE, o Vascace, para o qual as amostras foram analisadas pela BA Research International (atualmente Cetero Research), de 26 de maio de 2005 a 20 de dezembro de 2005. O Cilazapril Teva está disponível sob a forma de comprimidos de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg e 5 mg.

Em resposta à lista de perguntas apresentada pelo CHMP, o titular da AIM declarou que o estudo de bioequivalência essencial 2005-980 realizado para o Cilazapril Teva cumpriu os critérios de bioequivalência (estimativas pontuais de 93,4% e 100% para AUC<sub>0-4h</sub> e C<sub>máx</sub>, respetivamente) no que se refere à *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* (Nota orientadora sobre a investigação da bioequivalência). A qualidade do relatório bioanalítico foi verificada internamente pelo titular da AIM e foi considerada boa, tendo por base a norma orientadora em vigor na altura (*"Guideline for Industry - Bioanalytical Method Validation"*, maio de 2001). Apenas foram identificadas deficiências menores, as quais não foram consideradas como tendo influência nos resultados a nível da bioequivalência clínica (por exemplo, matriz de EDTA exata não especificada, tamanho do lote validado não indicado, ausência de influência do plasma hemolítico ou lipídico demonstrada, existência do efeito de matriz em 4 lotes de plasma diferentes).

Além disso, em resposta às preocupações expressas pela FDA, o titular da AIM declarou já ter realizado uma série de repetições ou de reamostragens dos estudos bioanalíticos potencialmente afetados pelos achados na Cetero Research, relativamente a outros medicamentos Teva. O titular da AIM considerou que os resultados satisfatórios dessas reanálises sugeriam que o resultado final do estudo do Cilazapril Teva não tinha sido influenciado pelas análises bioanalíticas levadas a cabo no centro da Cetero Research em Houston. Contudo, no caso do Cilazapril Teva, o titular da AIM declarou não existirem disponíveis amostras de estudo no que respeita ao estudo 2005-980 e, por conseguinte, não é possível a reanálise dos dados. Por conseguinte, o estudo será repetido, estando previsto que os resultados finais estejam prontos no final de junho de 2013.

O titular da AIM fez também referência aos dados comparativos de dissolução relativos aos comprimidos de Cilazapril Teva e ao medicamento de referência, utilizando três meios de dissolução diferentes (HCl 0,1 N, tampão acetato com pH 4,5 e tampão fosfato com pH 6,8). Em todos os três meios, ambos os medicamentos libertaram mais de 85% ou perto de 85% do princípio ativo no espaço de 15 minutos e mais de 95% no espaço de 20 minutos. O titular da AIM afirmou que os valores f<sub>2</sub> calculados apontavam para uma dissolução semelhante entre os medicamentos em todos os três meios, tendo, por conseguinte, considerado elevada a probabilidade de o fármaco ser libertado no estômago. Devido à boa solubilidade aquosa do composto, não se prevê que a solução resultante se precipite com valores de pH mais elevados, posteriormente, no intestino. Por conseguinte, o titular da AIM considerou que a formulação deste

medicamento de libertação imediata terá somente uma influência reduzida na biodisponibilidade, facto que é suportado pelas boas estimativas pontuais no caso da AUC e da C<sub>máx</sub> no estudo 2005-980.

Por último, o titular da AIM registou que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) n.º 383/01/12, datado de 13 de fevereiro de 2012, não referia qualquer aumento do número de preocupações de segurança com o cilazapril. O relatório cobre o período que decorre de 1 de janeiro de 2009 a 31 de dezembro de 2011, tendo identificado duas notificações de casos, ambas clinicamente confirmadas que descreviam reações adversas não graves. O titular da AIM considerou que os dados descritos neste RPS não tinham tido impacto na relação risco-benefício do Cilazapril Teva.

O CHMP avaliou as respostas fornecidas pelo titular da AIM e constatou que este repetira uma série de estudos, gerando dados em conformidade com os obtidos pela Cetero Research, apesar de não terem sido incluídos na documentação de resposta detalhes desses estudos que suportassem esses dados. O CHMP considerou não ser possível extrapolar esses resultados para confirmar a fiabilidade do estudo de bioequivalência essencial 2005-980. O CHMP registou também a revisão efetuada pelo titular da AIM do estudo 2005-980 e a qualidade do relatório bioanalítico e a semelhança comunicada entre os resultados gerados pela Cetero Research e os obtidos com os estudos/análises repetidos relativamente a outros medicamentos. Foi também confirmada a natureza altamente solúvel do princípio ativo relativamente ao intervalo de pH fisiológico e a dissolução semelhante entre o Cilazapril Teva e o medicamento de referência. Contudo, o CHMP não considerou que esses dados gerais fossem suficientes para fornecer novas garantias, relativas especificamente à bioequivalência do Cilazapril Teva com o medicamento de referência da UE. O CHMP registou também que, devido à falta de disponibilidade das amostras, não era possível reanalisar as amostras do estudo clínico para verificar a validade dos achados originais, mas confirmou a intenção do titular da AIM de repetir o estudo, estando prevista a disponibilização dos resultados finais no fim de junho de 2013. O CHMP registou também os dados do RPS, que não apontavam para questões de segurança. Contudo, estes são insuficientes para confirmar a bioequivalência do medicamento.

Em conclusão, o CHMP considerou que as potenciais deficiências na realização dos estudos bioanalíticos pelas instalações da Cetero Research invalidam o estudo de bioequivalência essencial. Por conseguinte, tendo em conta as sérias dúvidas relacionadas com a fiabilidade e a correção dos dados decorrentes do estudo de bioequivalência essencial crítico 2005-980, apresentado para suportar a Autorização de Introdução no Mercado, e dada a ausência de um estudo de bioequivalência fiável concebido especificamente para estabelecer a bioequivalência do Cilazapril Teva com o medicamento de referência da UE, o CHMP não pôde confirmar a bioequivalência do Cilazapril Teva. O CHMP considerou ser necessário repetir o estudo de bioequivalência para confirmar as conclusões anteriores relativas à bioequivalência.

### **Conclusão geral e relação risco-benefício**

Depois de avaliar os dados disponíveis, o CHMP manteve sérias dúvidas quanto aos achados da inspeção realizada nas instalações da Cetero Research em Houston (Texas, EUA), relativamente à fiabilidade e à correção dos dados decorrentes do estudo de bioequivalência essencial crítico, apresentado para suportar a Autorização de Introdução no Mercado. Por conseguinte, e na ausência de um estudo de bioequivalência fiável concebido especificamente para estabelecer a bioequivalência do Cilazapril Teva com o medicamento de referência da UE, a relação risco-benefício do Cilazapril Teva não pode ser considerada favorável.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado até serem disponibilizados dados de bioequivalência adequados.

### **Fundamentos para a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado**

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efetuado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente ao Cilazapril Teva e nomes associados.
- O Comité considerou que os dados disponíveis levantavam sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência do Cilazapril Teva e nomes associados com o medicamento de referência da UE tendo em conta as preocupações relacionadas com a fiabilidade dos dados, devido aos achados da inspeção às instalações da Cetero Research.

- O Comité considerou que as respostas fornecidas pelo titular da AIM não eram adequadas para refutar as sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência do Cilazapril Teva e nomes associados com o medicamento de referência da UE.
- O Comité considera que, tendo em conta as sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência, não é possível confirmar a relação risco-benefício do Cilazapril Teva e nomes associados.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Cilazapril Teva e nomes associados dado que:

- a. a relação risco-benefício não pode ser considerada favorável, e
- b. os dados que suportam o pedido, nos termos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não podem ser considerados corretos.

As condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado estão indicadas no Anexo III do parecer do CHMP.