

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Cilazapril Teva y denominaciones asociadas (ver el Anexo I)

La FDA (Food and Drug Administration) estadounidense informó a la Agencia Europea de Medicamentos de que, a raíz de una inspección, se habían suscitado reservas sobre la ejecución de los estudios bioanalíticos realizados en las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE.UU.) durante el periodo de abril de 2005 a junio de 2010. En la inspección se identificaron casos importantes de ejecución incorrecta e infracciones de la normativa federal, incluida la falsificación de documentos y la manipulación de muestras. Otros centros de Cetero Research no se vieron afectados.

En la Unión Europea se consideró que esto podría afectar a las autorizaciones de comercialización de varios medicamentos. La EMA, el CMD(h) y el CHMP iniciaron un proceso para identificar y valorar todos los expedientes de medicamentos que incluyeran estudios realizados en la instalación anteriormente mencionada durante el periodo de tiempo identificado. El 1 de agosto de 2012, el Reino Unido inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los productos con autorización nacional identificados. Se solicitó al CHMP que valorara si las deficiencias en la realización de los estudios bioanalíticos realizados en las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE. UU.) afectaban a la relación riesgo/beneficio de los medicamentos concernidos y que emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización de los medicamentos autorizados para los que Cetero Research ha realizado estudios o ha analizado muestras durante el periodo de tiempo identificado debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Cilazapril Teva contiene cilazapril, una piridazina inhibidora de la enzima convertora de la angiotensina (inhibidor de ECA) que se emplea para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. Las solicitudes iniciales de las autorizaciones de comercialización para los comprimidos Cilazapril Teva fueron apoyadas por un único estudio fundamental de bioequivalencia (Estudio 2005-980), que comparaba Cilazapril Teva con el producto de referencia en la UE, Vasace, cuyas muestras fueron analizadas por BA Research Internacional (actualmente Cetero Research) entre el 26 de mayo de 2005 y el 20 de diciembre de 2005. Cilazapril Teva se comercializa en comprimidos de 0,5 mg, 1 mg y 2,5 mg y 5 mg.

En respuesta a la lista de preguntas del CHMP, el TAC indicó que el estudio fundamental de bioequivalencia 2005-980 realizado para Cilazapril Teva cumplía los criterios de bioequivalencia (estimaciones puntuales de 93,4% y 100% para el ABC_{0-4h} y la C_{max}, respectivamente) según la Nota explicativa sobre la Investigación de la Bioequivalencia. El TAC comprobó la calidad del informe bioanalítico y consideró que era de buena calidad, en base a la normativa aplicable en ese momento ("Nota explicativa para la Industria - Validación del Método Bioanalítico", Mayo de 2001). Únicamente se identificaron deficiencias menores, que no se consideró que influyeran sobre el resultado de la bioequivalencia clínica (por ejemplo no se especificó la matriz de EDTA exacta, no se citaba el tamaño del lote validado, no se mostraba la influencia de plasma hemolítico ni lipídico, el efecto de la matriz se mostraba en 4 lotes de plasma diferentes).

Además, el TAC afirmó que ya había realizado varias repeticiones o reanálisis de los estudios bioanalíticos que podrían haberse visto afectados por los hallazgos sobre Cetero Research para otros productos Teva en respuesta a las reservas planteadas por la FDA. El TAC consideró que los resultados satisfactorios de estos reanálisis indican que el resultado final del estudio sobre Cilazapril Teva no se había visto influenciado por los análisis bioanalíticos realizados en Cetero Research, Houston. Sin embargo, el TAC afirmó que, para Cilazapril Teva, no se disponía de muestras del estudio 2005-980 y que, por tanto, no había posibilidad de reanalizar los datos. Por tanto, se repetirá el estudio, cuyos resultados finales se espera que estén listos para finales de junio de 2013.

El TAC también incluía datos comparativos de la disolución para los comprimidos de Cilazapril Teva y el producto de referencia, usando tres medios de disolución diferentes (HCl 0,1 N, tampón de acetato a pH 4,5 y tampón fosfato a pH 6,8). En los tres medios, ambos productos liberaban más del 85% o cerca del 85% del principio activo en 15 minutos y más del 95% en 20 minutos. El TAC afirmó que los valores de f₂ calculados indicaban similitud en la disolución entre los principios activos en los tres medios y, por tanto, consideró que la probabilidad de que el fármaco fuera liberado en el estómago era alta. No es de esperar que la solución resultante precipite a valores de pH más altos más adelante, en el intestino, por la buena solubilidad en agua del compuesto. Por tanto, el TAC consideró que la formulación de este producto de liberación inmediata influirá poco

sobre la biodisponibilidad, lo que queda respaldado por las buenas estimaciones puntuales para el ABC y la Cmax en el estudio 2005-980.

Finalmente, el TAC señaló que el informe periódico de seguridad actualizado (PSUR) n.º 383/01/12, de fecha 13 de febrero de 2012, no recogía un mayor número de problemas de seguridad con cilazapril. El informe cubre el periodo desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2011 e identificó dos informes de casos, que eran ambos informes confirmados médicamente que describían reacciones adversas no graves. El TAC consideró que los datos que se describen en este PSUR no afectaban a la relación riesgo/beneficio de Cilazapril Teva.

El CHMP valoró las respuestas del TAC y observó que este había repetido varios estudios, en los que se encontraron datos acordes a los obtenidos por Cetero Research pero, en la documentación de respuesta, no se incluían detalles de estos estudios que los apoyaran. El CHMP consideró que estos resultados no podían extrapolarse para confirmar la fiabilidad del estudio fundamental de bioequivalencia 2005-980. El CHMP también observó la revisión del TAC del estudio 2005-980 y la calidad del informe bioanalítico y la similitud indicada entre los resultados generados por Cetero Research y los que se encontraron en los estudios/análisis repetidos para otros principios activos. También se tuvo en cuenta la naturaleza altamente soluble del principio activo en el intervalo de pH fisiológico y la similitud en la disolución entre Cilazapril Teva y el producto de referencia. Sin embargo, el CHMP no consideró que estos datos generales fueran suficientes para garantizar específicamente la bioequivalencia de Cilazapril Teva con su producto de referencia en la UE. El CHMP también observó que no podían reanalizarse las muestras del estudio clínico para comprobar la validez de los hallazgos originales, porque no se dispone de ellas, pero el CHMP tuvo en cuenta la intención del TAC de repetir el estudio, cuyos resultados finales se espera que estén disponibles para finales del junio de 2013. El CHMP también consideró los datos del PSUR, que no indican problemas de seguridad; no obstante esto es insuficiente para confirmar la bioequivalencia del producto.

En conclusión, el CHMP consideró que las potenciales deficiencias en la realización de los estudios bioanalíticos en las instalaciones de Cetero Research invalidan el estudio fundamental de bioequivalencia. Por tanto, a la vista de las graves dudas sobre la fiabilidad y la corrección de los datos del importante estudio fundamental de bioequivalencia 2005-980, presentado para apoyar la autorización de comercialización, y en ausencia de un estudio de bioequivalencia fiable diseñado específicamente para establecer la bioequivalencia de Cilazapril Teva con su producto de referencia en la UE, el CHMP no pudo llegar a una conclusión sobre la bioequivalencia de Cilazapril Teva. El CHMP consideró que será necesario confirmar las conclusiones previas sobre la bioequivalencia repitiendo el estudio de bioequivalencia.

Conclusión general y relación riesgo/beneficio

Después de valorar los datos disponibles, el CHMP seguía teniendo dudas graves, debido a los hallazgos realizados en la inspección de las instalaciones de Cetero Research en Houston (Texas, EE. UU.), sobre la fiabilidad y la corrección de los datos del importante estudio fundamental de bioequivalencia presentado para apoyar la autorización de comercialización. Por tanto, y en ausencia de un estudio de bioequivalencia fiable diseñado específicamente para establecer la bioequivalencia de Cilazapril Teva con su producto de referencia en la UE, la relación riesgo/beneficio de Cilazapril Teva no puede considerarse favorable.

Por consiguiente, el CHMP recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización hasta que se disponga de datos adecuados sobre la bioequivalencia.

Motivos de la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento conforme al Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para Cilazapril Teva y denominaciones asociadas.
- El Comité consideró que los datos disponibles suscitaban serias dudas sobre la demostración de la bioequivalencia de Cilazapril Teva y denominaciones asociadas con el producto de referencia en la UE a la vista de las reservas sobre la fiabilidad de los datos, debido a los hallazgos realizados en la inspección de las instalaciones de Cetero Research.

- El Comité consideró que las respuestas del TAC no eran adecuadas para rebatir las dudas graves sobre la demostración de la bioequivalencia de Cilazapril Teva y denominaciones asociadas con el producto de referencia en la UE.
- El Comité considera que, teniendo en cuenta las dudas graves relativas a la demostración de la bioequivalencia, no puede confirmarse la relación riesgo/beneficio de Cilazapril Teva y denominaciones asociadas.

Por consiguiente, el Comité recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para Cilazapril Teva y denominaciones asociadas, con arreglo al Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE; ya que

- a. la relación riesgo/beneficio no puede considerarse favorable y
- b. los datos que apoyan la solicitud de acuerdo con las disposiciones del Artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE no pueden considerarse correctos

Las condiciones para el levantamiento de la suspensión de las autorizaciones de comercialización se exponen en el Anexo III del dictamen del CHMP.