

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## Conclusioni scientifiche

### Riassunto generale della valutazione scientifica di Cilazapril Teva e denominazioni associate (vedere Allegato I)

La Food and Drug Administration (agenzia statunitense di controllo degli alimenti e dei farmaci) ha informato l'Agenzia europea per i medicinali che, in seguito ad un'ispezione, sono emersi timori sullo svolgimento degli studi bio-analitici condotti dalle strutture di Cetero Research di Houston (Texas, Stati Uniti) da aprile 2005 a giugno 2010. L'ispezione ha individuato esempi rilevanti di dolo e violazioni dei regolamenti federali, tra cui falsificazione di documenti e manipolazione di campioni. Altri siti di Cetero Research non erano interessati.

Nell'Unione europea si è ritenuto che ciò avrebbe potuto compromettere le autorizzazioni all'immissione in commercio di un certo numero di medicinali. L'EMA, il CMD(h) e il CHMP hanno quindi avviato una procedura per individuare e valutare i dossier di tutti i medicinali che includono studi svolti presso la suddetta struttura durante il periodo identificato. Il 1° agosto 2012 il Regno Unito ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i prodotti individuati autorizzati a livello nazionale. Al CHMP è stato chiesto di valutare se le carenze nello svolgimento degli studi bio-analitici condotti nelle strutture di Cetero Research di Houston (Texas, Stati Uniti) hanno un impatto sul rapporto rischi/benefici dei prodotti medicinali interessati e di dare un parere sull'opportunità di mantenere, modificare o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali autorizzati, per i quali sono stati condotti studi o sono stati analizzati campioni da Cetero Research durante il periodo identificato.

Cilazapril Teva contiene cilazapril, un inibitore piridazinico dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) usato per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca congestizia. Le iniziali richieste di autorizzazione all'immissione in commercio di Cilazapril Teva compresse erano supportate da un singolo studio cardine di bioequivalenza (studio 2005-980), che confrontava Cilazapril Teva con il prodotto UE di riferimento Vascace, per il quale sono stati esaminati campioni da BA Research International (ora Cetero Research) tra il 26 maggio 2005 e il 20 dicembre 2005. Cilazapril Teva è disponibile sotto forma di compresse da 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg e 5 mg.

In risposta all'elenco di domande del CHMP, il MAH (titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) ha affermato che lo studio cardine di bioequivalenza 2005-980 condotto per Cilazapril Teva soddisfaceva i criteri di bioequivalenza (stime puntuali del 93,4% e del 100%, rispettivamente per AUC<sub>0-4h</sub> e C<sub>max</sub>) con riferimento alle linee guida per gli studi di bioequivalenza. La qualità del rapporto bio-analitico è stata valutata internamente dal MAH ed è stata considerata buona sulla base delle linee guida applicabili in quel momento ("Linee guida per l'industria – validazione di un metodo bio-analitico", maggio 2001). Sono state identificate solo piccole carenze, ritenute prive di effetti sul risultato della bioequivalenza clinica (per es. matrice EDTA esatta non identificata, dimensione convalidata del lotto non fornita, nessuna influenza di plasma emolitico o lipidemico dimostrata, effetto matrice in 4 diversi lotti di plasma dimostrato).

Inoltre, il MAH ha affermato di aver già svolto una serie di ripetizioni o nuovi test di studi bio-analitici potenzialmente interessati dai risultati di Cetero Research per altri prodotti Teva in risposta ai timori sollevati dalla FDA. Il MAH ha ritenuto che i soddisfacenti risultati di questi nuovi test suggeriscono che il risultato finale dello studio Cilazapril Teva non era influenzato dalle analisi bio-analitiche condotte presso il Cetero Research, Houston. Tuttavia, per Cilazapril Teva, il MAH ha affermato che non era disponibile alcun campione dello studio per lo studio 2005-980 e che pertanto non c'è alcuna possibilità di analizzare nuovamente i dati. Lo studio sarà quindi ripetuto e si prevede che i risultati finali siano pronti per la fine di giugno 2013.

Il MAH ha fatto anche riferimento ai dati di dissoluzione comparativi per le compresse Cilazapril Teva e per il prodotto di riferimento, utilizzando tre diversi mezzi di dissoluzione (HCl 0,1 N, tampone acetato pH 4,5 e tampone fosfato pH 6,8). In tutti e tre i mezzi, entrambi i prodotti hanno rilasciato oltre l'85% o quasi l'85% della sostanza farmacologica entro 15 minuti e oltre il 95% in 20 minuti. Il MAH ha affermato che i valori f<sub>2</sub> calcolati indicavano similarità di dissoluzione tra i farmaci in tutti e tre i mezzi e pertanto ha considerato elevata la probabilità di rilascio del farmaco nello stomaco. Grazie alla buona idrosolubilità del composto, è improbabile che la soluzione risultante precipiti successivamente nell'intestino a valori di pH più elevati. Pertanto, il MAH è stato del parere che la formulazione di questo prodotto a rilascio immediato avrà poca influenza sulla biodisponibilità, il che è supportato da buone stime puntuali per AUC e C<sub>max</sub> nello studio 2005-980.

Infine il MAH ha notato che il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (periodic safety update report, PSUR) n. 383/01/12 del 13 febbraio 2012 non riportava alcun aumento di timori per la sicurezza con cilazapril. Il rapporto copre il periodo dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2011 e ha rilevato due casi, entrambi con rapporti di conferma medica, che descrivevano reazioni avverse non gravi. Il MAH ha ritenuto che i dati descritti in questo PSUR non hanno un impatto sul rapporto rischi/benefici di Cilazapril Teva.

Il CHMP ha valutato le risposte del MAH e ha preso nota del fatto che il MAH aveva ripetuto una serie di studi producendo dati in linea con quelli ottenuti da Cetero Research, sebbene nella documentazione di risposta non fosse accluso alcun dettaglio degli studi. Il CHMP ha ritenuto che questi risultati non potevano essere estrapolati per confermare l'affidabilità dello studio cardine di bioequivalenza 2005-980. Il CHMP ha preso anche nota della revisione da parte del MAH dello studio 2005-980 e della qualità del rapporto bio-analitico e della riferita similarità tra i risultati generati da Cetero Research e quelli riscontrati in studi/analisi ripetuti per altri medicinali. È stata anche riconosciuta la natura estremamente solubile del principio farmacologico sull'intervallo del pH fisiologico e la similarità di dissoluzione tra Cilazapril Teva e il prodotto di riferimento. Tuttavia, il CHMP non ha ritenuto che questi dati generali fossero sufficienti a assicurare specificamente per quanto attiene alla bioequivalenza di Cilazapril Teva rispetto al suo prodotto UE di riferimento. Il CHMP ha notato anche che, a causa della mancata disponibilità di campioni, non era possibile analizzare di nuovo i campioni dello studio clinico al fine di verificare la validità dei risultati originali, ma il CHMP ha riconosciuto l'intenzione del MAH di ripetere lo studio, con risultati finali previsti entro la fine di giugno 2013. Il CHMP ha preso anche nota dei dati PSUR che non indicano alcun timore per la sicurezza; tuttavia questo non è sufficiente per confermare la bioequivalenza del prodotto.

In conclusione, il CHMP ha ritenuto che le potenziali carenze nello svolgimento degli studi bio-analitici da parte delle strutture di Cetero Research invalidano lo studio cardine di bioequivalenza. Pertanto, visti i seri dubbi riguardanti l'affidabilità e la correttezza dei dati derivati dallo studio critico cardine di bioequivalenza 2005-980, presentati a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e in assenza di uno studio di bioequivalenza affidabile specificamente progettato per stabilire la bioequivalenza di Cilazapril Teva con il suo prodotto UE di riferimento, il CHMP non è stato in grado di giungere a una conclusione sulla bioequivalenza di Cilazapril Teva. Il CHMP è stato anche del parere che le conclusioni precedenti riguardanti la bioequivalenza dovranno essere confermate ripetendo lo studio di bioequivalenza.

### **Conclusione generale e rapporto rischi/benefici**

Dopo aver valutato i dati disponibili, il CHMP ha continuato ad avere seri dubbi a causa dei risultati dell'ispezione presso le strutture di Cetero Research di Houston (Texas, Stati Uniti) per quanto attiene l'affidabilità e la correttezza dei dati derivati dallo studio critico cardine di bioequivalenza presentato a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, e in assenza di uno studio di bioequivalenza affidabile specificamente progettato per stabilire la bioequivalenza di Cilazapril Teva con il suo prodotto UE di riferimento, il rapporto rischi/benefici di Cilazapril Teva non può essere considerato favorevole.

Il CHMP ha quindi raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio fino a quando non si rendano disponibili dati di bioequivalenza adeguati.

### **Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Premesso che

- Il comitato ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per Cilazapril Teva e denominazioni associate.
- Il comitato ha ritenuto che i dati disponibili sollevino seri dubbi per quanto riguarda l'evidenza della bioequivalenza di Cilazapril Teva e denominazioni associate con il prodotto UE di riferimento tenendo presente i timori sull'affidabilità dei dati a causa dei risultati dell'ispezione alle strutture di Cetero Research.
- Il comitato ha ritenuto che le risposte del MAH non siano adeguate a confutare i seri dubbi relativi all'evidenza della bioequivalenza di Cilazapril Teva e denominazioni associate con il prodotto UE di riferimento.

- Il comitato è del parere che, considerando i seri dubbi per quanto attiene l'evidenza della bioequivalenza, il rapporto rischi/benefici di Cilazapril Teva e denominazioni associate non può essere confermato.

Di conseguenza, il comitato ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Cilazapril Teva e denominazioni associate ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE; poiché

- a. il rapporto rischi/benefici non può essere considerato favorevole e
- b. i particolari a supporto della richiesta come previsto nell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE non possono essere considerati corretti,

le condizioni per la revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono esposte nell'Allegato II del parere del CHMP.