

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE  
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, E DO REQUERENTE NOS  
ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Cápsulas	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Comprimidos	200/400/600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Cápsulas	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Comprimidos	200/400/600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Cápsulas	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Comprimidos	200/400/600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Cápsulas	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row	Ribavirin IQUR Comprimidos	200/400/600 mg	Comprimido revestido por	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma Farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
		London WC1R 4JS Reino Unido			película	
Irlanda		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Cápsulas	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR Comprimidos	200/400/600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR	200/400/600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR	200 mg	Cápsula	Via oral
		iQur Pharmaceuticals Ltd 20-22 Bedford Row London WC1R 4JS Reino Unido	Ribavirin IQUR	200/400/600 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A RECUSA APRESENTADOS  
PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE RIBAVIRIN iQUR (vide Anexo I)

O pedido de Autorização de Introdução no Mercado para o Ribavirin iQur para o tratamento da hepatite C crónica em regime de terapêutica combinada com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b foi apresentado no âmbito do procedimento descentralizado DK/H/1081/001-4/DC, ao abrigo da alínea a) do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada (finalidade terapêutica já explorada (uso terapêutico bem determinado)).

O procedimento foi iniciado junto do CHMP pela Dinamarca em 20 de Dezembro de 2007, no seguimento de preocupações manifestadas pela França. O CHMP analisou as preocupações relacionadas com um potencial risco grave para a saúde pública:

*“... A ribavirina é caracterizada pelo facto de a respectiva segurança e eficácia serem decisivas para o resultado nos doentes tratados, uma vez que uma potencial ausência de benefícios pode afectar a esperança de vida desses mesmos doentes, sendo que a sua segurança também poderá apresentar consequências graves. Além disso, de acordo com as características da ribavirina, qualquer alteração do respectivo comportamento farmacocinético pode afectar profundamente o resultado no doente.*

*Dado não ser possível estabelecer até que ponto os dados de eficácia e segurança publicados retirados da literatura disponibilizada podem ser extrapolados para o uso de ribavirin iQur, de acordo com o procedimento do uso terapêutico bem determinado, os dados da literatura disponibilizados não podem ser utilizados para uma avaliação fiável, quer da taxa de resposta ao tratamento, quer da taxa de eventos adversos associadas a ribavirin iQur. Por último, os doentes europeus estão actualmente a ser tratados com REBETOL ou COPEGUS, não podendo ser autorizada uma introdução no mercado para o Ribavirin iQur sem garantias de que tal não conduzirá a uma situação desvantajosa relativamente ao benefício ou ao risco, em comparação com os medicamentos que contêm ribavirina disponíveis na UE.*

*Pode-se assim concluir que a ribavirina e fármacos similares, que partilhem das características acima descritas, não são candidatos adequados à utilização do procedimento do uso terapêutico bem determinado para fins de registo legal.*

*Como nota final, chama-se a atenção para o facto de os dados de literatura fornecidos pelo Requerente não poderem ser considerados completos no que se refere ao perfil toxicológico da substância activa na ausência de referências publicadas adequadas relativamente aos estudos de potencial carcinogénico, conforme é reconhecido pelo próprio Requerente.”*

Relativamente aos argumentos apresentados pela França para a exclusão *a priori* de determinados medicamentos do âmbito da disposição relativa ao uso terapêutico bem determinado, o CHMP foi informado pela Comissão Europeia (CE) de que a alínea a) do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, se aplica a todo o tipo de medicamentos, desde que os critérios cumulativos previstos na disposição sejam cumpridos, na condição de que o procedimento de uso terapêutico bem determinado não atenua de modo algum os requisitos de segurança e eficácia exigidos aos medicamentos. A ausência de ensaios específicos não deve conduzir a uma diminuição da protecção da saúde pública. Pode assim concluir-se que a exclusão *a priori* de determinadas categorias de medicamentos do uso terapêutico bem determinado não está prevista na legislação.

A CE também esclareceu que a inclusão de dados de farmacocinética privados para apoiar um pedido ao abrigo da disposição de uso terapêutico bem determinado pode ser levada em conta, se tomados como dados de suporte, na medida em que a segurança e eficácia do medicamento sejam demonstradas com recurso a dados bibliográficos adequados, de acordo com o exigido no quadro de um pedido ao abrigo de uso terapêutico bem determinado. No âmbito deste procedimento, os estudos de comparabilidade com outros medicamentos poderiam ser considerados aceitáveis, caso se destinassem

a evidenciar a relevância da literatura utilizada para demonstrar a segurança e eficácia de Ribavirin iQur.

Neste procedimento, os pontos considerados pelo CHMP foram:

1. Em que medida os dados de eficácia e segurança publicados retirados da literatura que foram fornecidos podem ser extrapolados para o uso de ribavirin iQur no tratamento da hepatite C crónica em regime de terapêutica combinada com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b.
2. O facto de os dados bibliográficos fornecidos estarem incompletos no que se refere ao perfil toxicológico da substância activa, na ausência de referências adequadas publicadas sobre estudos de potencial carcinogénico.

Relativamente ao ponto 1:

O Requerente considerou que ficou demonstrado que uma maioria da informação que suporta o uso terapêutico bem determinado da ribavirina no EEE foi obtida com medicamentos que podem ser considerados similares a Ribavirin iQur, apesar de possíveis diferenças. Contudo, tendo em conta as considerações anteriores quanto à relevância dos dados farmacocinéticos, e do seu impacto na eficácia e segurança, conforme referido na notificação, o CHMP fez notar que os dados bibliográficos contidos no pedido em causa se referem a diversos medicamentos que contêm ribavirina. Uma vez que não é claro qual o medicamento contendo a formulação de ribavirina utilizado nos estudos apresentados como literatura científica, isso introduz um grau de incerteza e torna muito difícil a extrapolação dos dados publicados para Ribavirin iQur. Este facto é particularmente importante no caso de ensaios clínicos que possam ter utilizado formulações experimentais de ribavirina.

O CHMP focou a sua avaliação em primeiro lugar na relevância e adequação dos dados bibliográficos apresentados. Tendo em conta as condições a serem cumpridas ao abrigo da disposição de uso terapêutico bem determinado na alínea a) do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o CHMP solicitou ao Requerente informações adicionais e a justificação da literatura fornecida para fundamentar o uso terapêutico bem determinado da ribavirina na indicação reivindicada durante pelo menos uma década na Comunidade (EEE). Foi dada especial ênfase aos requisitos do uso terapêutico bem determinado conforme clarificado nas Informações aos requerentes, Vol. 2A, capítulo 1, secção 5.4, relativamente ao uso clínico extensivo não integrado em ensaios clínicos, uso compassivo e fornecimento a doentes seleccionados, para a indicação reivindicada.

O Requerente a) forneceu análises de 15 MPAR para pedidos de reconhecimento mútuo ou de procedimento descentralizado ao abrigo da alínea a) do artigo 10.º ou “uso médico bem determinado”, b) incluiu dados clínicos sob a forma de 150 citações da literatura e c) forneceu informações sobre o uso de medicamentos contendo ribavirina (Virazole) à escala comercial desde 1990.

O Requerente argumentou que uma década de “uso terapêutico bem determinado” pode incluir prova de que passaram 10 anos desde o início do uso sistemático e documentado de uma substância activa como medicamento, ainda que tenham passado menos de 10 anos para uma indicação específica, caso a substância activa tenha sido utilizada extensivamente durante esse mesmo período.

O CHMP analisou a informação apresentada pelo Requerente e considerou que cada pedido ao abrigo da disposição de uso terapêutico bem determinado devia ser considerado, dependendo das características do medicamento e da informação submetida, a qual tem de estar de acordo com os requisitos específicos que formam a base legal do uso terapêutico bem determinado. O CHMP fez notar que os dados bibliográficos apresentados também se referiam a medicamentos diferentes do medicamento destinado à introdução no mercado, no que toca à indicação terapêutica, posologia, duração do tratamento e população de doentes. Esses dados bibliográficos não podem ser considerados como dados de referência para a indicação reivindicada neste procedimento.

Além disso, o Requerente forneceu informações adicionais com vista a estabelecer o uso extensivo da ribavirina em combinação com interferão durante o período de 1994 – 1998 e discutiu a sua interpretação da terminologia “uso generalizado” à luz da percepção da prevalência da hepatite no

início da década de 1990, do número de doentes diagnosticados e da percentagem de doentes submetidos a tratamento. Além das informações submetidas por escrito, o Requerente apresentou informações adicionais relativas principalmente ao uso terapêutico bem determinado da ribavirina durante pelo menos uma década, especialmente durante o período de 1994-1997.

A informação apresentada e o uso da ribavirina durante o período de 1994-98 foram ainda suportados durante a Explicação Oral apresentada na reunião do CHMP de Julho de 2008 por testemunho de peritos sobre o uso clínico da ribavirina, realizada por dois médicos hepatologistas que trataram doentes com hepatite C durante o período de 1994-1998 com ribavirina, fora do contexto dos ensaios clínicos formais da empresa, uso compassivo ou uso em doentes seleccionados. Foi explicado que, apesar do grande número de inscrições em ensaios patrocinados pela Schering, continuou a existir algum uso fora dos ensaios clínicos (Reichard et al 1998) e que no Outono de 1997 hepatologistas de todo o mundo consideravam a terapêutica combinada de ribavirina + interferão a melhor terapia disponível para o VHC. Além disso, foi declarado que em 1998, pendente de uma autorização da FDA, a Schering-Plough distribuiu ribavirina através de um programa de acesso aberto a regiões com uma alta prevalência do VHC (incluindo Espanha, França, Itália e Grécia), estimando-se que pelo menos 10 000 doentes europeus foram tratados fora de ensaios clínicos através deste programa de acesso aberto, em menos de um ano. Foram apresentadas informações adicionais a partir da *Hencore European Cohort*, revelando que a terapêutica combinada de ribavirina + interferão foi usada para o VHC em centros de toda a Europa antes de Dezembro de 1997, e de um inquérito nacional em França realizado em 1997 e publicado no *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire (1998)*, que indica que em 28 centros de referência do VHC em França, 795 doentes foram tratados em 1997 e pelo menos 33 % da população total foi tratada com a combinação ribavirina + interferão.

O CHMP considerou que a literatura que continha informações relevantes para a indicação requerida, e referida pelo Requerente, consiste essencialmente em estudos *piloto* conduzidos na altura em pequenas coortes de doentes (na sua maioria doentes sem resposta a tratamentos anteriores ou com recaídas) que receberam a terapêutica combinada com interferão. Enquanto que a recomendação da comunidade científica seria considerada um forte argumento a favor de uma eficácia bem reconhecida neste cenário, é de notar que nas análises de peritos fornecidas pelo Requerente (publicadas por Sherlock em 1994 e 1995) a monoterapia com interferão é referida como o regime terapêutico padrão para a hepatite C naquela época. Só são feitas algumas referências ao uso da ribavirina no tratamento da hepatite C (maioritariamente como monoterapia). A necessidade de dados adicionais sobre o uso da ribavirina chega a ser destacado em alguns dados da literatura como um pré-requisito antes da recomendação da terapia combinada. Além disso, considerou-se que a dimensão da amostra das coortes publicadas na época impossibilitariam a detecção de reacções adversas pouco frequentes, sendo, por isso, inadequadas para fundamentar um nível de segurança aceitável.

Em conclusão, o CHMP considerou que o Requerente não forneceu prova suficiente de um uso sistemático e documentado da substância activa para a indicação reivindicada de tratamento da hepatite C crónica sob a forma de terapêutica combinada com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b durante pelo menos uma década na Comunidade (EEE) fora do contexto de ensaios clínicos, uso compassivo e fornecimento a doentes seleccionados.

Assim, o CHMP considerou que o pedido para Ribavirin iQur não satisfaz os requisitos que formam a base legal do uso terapêutico bem estabelecido, pelo que não recomenda que seja concedida uma autorização de introdução no mercado para o Ribavirin iQur.

#### Relativamente ao ponto 2:

O CHMP considerou que a questão da ausência de literatura sobre o potencial carcinogénico da ribavirina, levantada na notificação do procedimento, foi resolvida de forma adequada, tendo em conta o carácter exaustivo e pertinente das informações e justificações apresentadas.

Informações pormenorizadas sobre a avaliação deste procedimento pelo CHMP figuram nos relatórios de avaliação do CHMP em anexo.

## FUNDAMENTOS PARA A RECUSA

Considerando que:

- O CHMP avaliou os motivos de preocupação que foram considerados um potencial risco grave para a saúde pública levantados pela França no contexto do Procedimento descentralizado DK/H/1081/001-4/DC referente a um pedido de autorização de introdução no mercado para o Ribavirin iQur, apresentado ao abrigo da alínea a) do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada (uso terapêutico bem determinado).

- O CHMP considerou que o Requerente não demonstrou de forma suficiente que a substância activa de Ribavirin iQur tinha um uso terapêutico bem determinado na indicação reivindicada de tratamento da hepatite C crónica enquanto terapia combinada com peginterferão alfa-2b ou interferão alfa-2b.

- O período de tempo necessário para estabelecer o uso terapêutico bem determinado de uma substância activa de um medicamento não pode ser inferior a uma década a contar desde o início do uso sistemático e documentado dessa substância activa como medicamento na Comunidade (EEE) para a indicação reivindicada. De acordo com as Informações aos requerentes, Volume 2A, capítulo 1, secção 5.4, estes dados devem ser apoiados pelo uso clínico extensivo fora do contexto de ensaios clínicos, uso compassivo e fornecimento a doentes seleccionados.

*“Tem de ser apresentada prova que demonstre que um componente foi utilizado extensivamente durante o período de 10 anos, apesar de “uso clínico” não significar exclusivamente “uso como medicamento autorizado”, de modo que a prova de uso clínico pode ser submetida mesmo na ausência de uma autorização de introdução no mercado. Deste modo, apesar de ser possível apresentar dados que demonstrem um uso menos extensivo (por ex. o uso em ensaios clínicos, uso compassivo, fornecimento a doentes seleccionados), estes não podem substituir a necessidade de demonstrar o uso extensivo durante esse período de 10 anos. Sempre que relevante, a prevalência da condição/doença deve ser tida em conta na demonstração do uso extensivo.”*

- O CHMP considerou que o Requerente não forneceu prova suficiente de um uso sistemático e documentado da substância fora do contexto de (1) ensaios clínicos, (2) uso compassivo e (3) fornecimento a doentes seleccionados, de modo a demonstrar o uso terapêutico bem determinado da ribavirina na indicação reivindicada na Comunidade (EEE).

- O CHMP considerou ainda que o Requerente não demonstrou de forma suficiente a relevância dos dados bibliográficos apresentados para o Ribavirin iQur, já que incluíam medicamentos diferentes do medicamento destinado à introdução no mercado.

o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para Ribavirin iQur (*vide* Anexo I).