

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S)  
DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), TITULAR(ES) DA(S)  
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro UE/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Leflunomide Apotex	10 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Leflunomide Apotex	20 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	LEFLUNOMID APOTEX 10 MG	10 mg	Comprimido	Via oral
República Checa	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	LEFLUNOMID APOTEX 20 MG	20 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Leflunomide Apotex 10 mg, tabletten	10 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	Leflunomide Apotex 20 mg, tabletten	20 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	LEFLUNOMIDA APOTEX 10 mg comprimidos EFG	10 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	Apotex Europe BV Darwinweg 20 2333 CR Leiden The Netherlands	LEFLUNOMIDA APOTEX 20 mg comprimidos EFG	20 mg	Comprimido	Via oral

## **Anexo II**

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

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Leflunomide Apotex (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 Leflunomide Apotex contém leflunomida, um inibidor da síntese da pirimidina pertencente à classe MARMD (medicamento antirreumático modificador da doença) de medicamentos, os quais são muito heterogéneos em termos químicos e farmacológicos. É utilizado no tratamento de doentes adultos com artrite psoriática ou artrite reumatoide ativa moderada a grave. O único estudo de bioequivalência essencial, B050309, realizado para suportar o pedido de Autorização de Introdução no Mercado consistiu num estudo comparativo, paralelo e com três braços, destinado a comparar a biodisponibilidade relativa do Leflunomide Apotex 20 mg comprimidos com a do medicamento de referência da UE, Arava 20 mg comprimidos, em voluntários adultos saudáveis, em condições de jejum. A fase clínica do estudo foi realizada em janeiro e fevereiro de 2006 na Gateway Medical Research Inc. em St. Charles (EUA), ao passo que a fase analítica foi realizada na BA Research International LP em Houston (EUA) e a fase estatística foi realizada na BA Research International LP em Austin (EUA), em fevereiro e março de 2006. Todas as três instalações tornaram-se parte da Cetero Research. O Leflunomide Apotex está disponível na forma de comprimidos de 10 mg e 20 mg.

Em resposta à lista de perguntas apresentada pelo CHMP, o titular da AIM apresentou uma revisão da relação risco-benefício do Leflunomide Apotex. Os resultados do estudo de bioequivalência essencial mostravam que os intervalos de confiança de 90% se situavam dentro dos limites de 80% a 125% no caso da AUC<sub>0-72</sub> e da C<sub>max</sub>. Por conseguinte, considerou-se que os dados farmacocinéticos demonstram que Leflunomide Apotex 20 mg comprimidos e o medicamento de referência, 20 mg comprimidos, eram bioequivalentes em condições de jejum. O titular da AIM afirmou que as amostras plasmáticas deixaram de estar disponíveis, não existindo, por conseguinte, qualquer possibilidade de reanálise dos dados. Como evidência adicional da bioequivalência do Leflunomide Apotex com o medicamento de referência, o titular da AIM apresentou uma descrição geral da composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos de 10 e 20 mg, destinados ao mercado dos EUA, Canadá e Europa, considerando-os idênticos. Além disso, todos os medicamentos Leflunomide Apotex para estes mercados são fabricados no mesmo local de fabrico, ou seja, a Apotex Inc., em Toronto, no Canadá, de acordo com o mesmo processo de fabrico. O titular da AIM forneceu ainda pormenores de 4 estudos de bioequivalência, realizados com o propósito de suportar o pedido de Autorização de Introdução no Mercado nos Estados Unidos e no Canadá, que comparam o Leflunomide Apotex com o seu medicamento de referência, em condições de jejum e no estado alimentado. Os estudos apresentavam um desenho cruzado com 2

semanas de eliminação entre os períodos do estudo. Em todos os 4 estudos, os intervalos de confiança de 90% relativamente à AUC<sub>0-72</sub> e à C<sub>max</sub> situaram-se dentro dos limites de 80% a 125%. Por conseguinte, o titular da AIM considerou que os dados farmacocinéticos demonstram que o Leflunomide Apotex da UE é bioequivalente aos medicamentos de referência dos EUA e do Canadá, em condições de jejum e no estado alimentado. Os estudos efetuados com os medicamentos dos EUA e do Canadá foram realizados pela Apotex Research Inc., em Toronto, no Canadá. Como os resultados do estudo de bioequivalência para o medicamento europeu estão em conformidade com os resultados relativos aos medicamentos dos EUA e do Canadá, sobretudo no que respeita aos resultados referentes aos níveis no plasma sanguíneo, o titular da AIM considerou que os dados de bioequivalência dos EUA e do Canadá suportam os dados do estudo de bioequivalência da UE analisado.

Por último, o titular da AIM forneceu perfis de dissolução comparativos entre Leflunomide Apotex 10 e 20 mg comprimidos e o medicamento de referência 10 e 20 mg comprimidos, dos diversos mercados, que suportam o parecer do titular da AIM de que os perfis de dissolução do Leflunomide Apotex e do medicamento de referência são semelhantes.

Relativamente ao perfil de segurança do Leflunomide Apotex, o titular da AIM realizou uma procura de falta de efeito / ineficácia farmacológica em todas as notificações de casos para a leflunomida na base de dados global de farmacovigilância do titular da AIM, desde a data da primeira autorização do Leflunomide Apotex (8 de setembro de 2004) até 8 de agosto de 2012. Foram identificadas 102 notificações de casos relacionadas com a leflunomida, 10 das quais podem ser identificadas como casos de falta de efeito / ineficácia farmacológica, todos relacionados com o Leflunomide Apotex. Cinco provieram do Canadá, 5 dos EUA e nenhuma da Europa. Uma notificação de caso referiu falta de eficácia, quando o medicamento foi utilizado para o lúpus, doença mista do tecido conjuntivo, o qual não constitui uma indicação aprovada. Em seis notificações, o titular da AIM realizou estudos relacionados com a garantia da qualidade, não tendo sido identificados problemas com o Leflunomide Apotex. O RPS anual (ponto de bloqueio dos dados a 27 de outubro de 2011) submetido às autoridades europeias não identificou quaisquer casos de falta de eficácia notificados a nível global e, por conseguinte, o titular da AIM concluiu não se verificar qualquer alteração da relação risco-benefício do Leflunomide Apotex. O titular da AIM considerou que os dados descritos neste RPS não alteraram a relação risco-benefício do Leflunomide Apotex.

Em conclusão, o titular da AIM considerou que os resultados do estudo de bioequivalência essencial que suportam o pedido de Autorização de Introdução no Mercado são confirmados pelos outros estudos não realizados ou não analisados pela Cetero Research, sendo que todos eles demonstraram um elevado grau de semelhança entre o Leflunomide Apotex e o medicamento de referência dos EUA e do Canadá. Por conseguinte, o titular da AIM concluiu que as deficiências identificadas nas instalações de Houston da Cetero Research não tiveram impacto na relação risco-benefício do Leflunomide Apotex.

O CHMP registou os dados dos estudos de bioequivalência realizados com o medicamento dos EUA e do Canadá, tendo identificado algumas violações menores do protocolo. O CHMP concordou que a formulação genérica é qualitativa e quantitativamente idêntica no que respeita aos mercados referidos e que os medicamentos são fabricados no mesmo local de fabrico, através do mesmo processo de fabrico. Por conseguinte, é plausível que a substância ativa e os excipientes utilizados sejam da mesma qualidade, apesar de estes estudos de bioequivalência terem sido realizados utilizando diferentes fontes do medicamento de referência e de não ter sido apresentada evidência que confirmasse se o medicamento de referência é, na realidade, o mesmo em todos os estudos. A AUC, a C<sub>max</sub> e o T<sub>max</sub> dos estudos em condições de jejum nos EUA e no Canadá foram comparáveis aos valores obtidos no estudo europeu, o qual foi também realizado em jejum. Contudo, o CHMP afirmou que os estudos de bioequivalência realizados com medicamentos de referência não-UE não podem ser aceites como evidência de bioequivalência e que qualquer evidência de semelhança dos medicamentos UE/não-UE só pode ser considerada de suporte.

Relativamente ao teste de dissolução comparativa, o CHMP considerou que os estudos de bioequivalência são essenciais para demonstrar a bioequivalência no caso dos comprimidos orais. De acordo com a norma orientadora relativa à bioequivalência, podem ser submetidos estudos de dissolução que comparam o medicamento proposto com o medicamento de referência como suporte dos resultados dos estudos de bioequivalência, para avaliar se podem ainda existir diferenças entre as formulações que possam ser relevantes para a eficácia e a segurança. O CHMP constatou que, apesar de não terem sido fornecidos cálculos  $f_2$ , a conclusão do titular da AIM foi suportada com base nos estudos realizados nos dois meios. Contudo, de acordo com a nova norma orientadora relativa à bioequivalência, tais estudos devem ser realizados sem a adição de surfatantes e em meios com pH 1,2, 4,5 e 6,8 e com o método de controlo de qualidade. O CHMP constatou que tais resultados de dissolução não foram fornecidos.

O CHMP registou também a avaliação de segurança realizada pelo titular da AIM, mas realizou uma pesquisa separada da base de dados EudraVigilance, tendo identificado 14 casos de falta de eficácia, especificamente no caso dos medicamentos genéricos. Em dez destes casos, foi excluído o potencial envolvimento do Leflunomide Apotex. Dos quatro casos restantes potencialmente atribuíveis ao Leflunomide Apotex, dois implicaram artralgia e inchaço das articulações não relacionados com a artrite reumatoide (AR), outro foi confundido devido à utilização concomitante de outros fármacos e o último sugeriu a utilização concomitante de inibidores do TNF-alfa. Por conseguinte, com base nos dados de segurança disponíveis, o CHMP considerou não ter sido identificado qualquer sinal de falta de eficácia. Apesar de a empresa não ter abordado quaisquer outros potenciais sinais de segurança, o CHMP reconheceu a inexistência de sinais relativos à existência de um maior número de acontecimentos adversos, em comparação com o medicamento de referência, com base nos dados incluídos no último RPS (período de notificação: 28-10-2010 a 27-10-2011).

Por último, o CHMP constatou que o titular da AIM não planeou realizar um novo estudo de bioequivalência, dado que considerou serem suficientes os dados adicionais fornecidos para confirmar a validade dos estudos referentes aos pedidos relativos à UE nos quais a Cetero Research esteve envolvida.

Globalmente, o CHMP afirmou que os estudos de bioequivalência realizados com medicamentos de referência não-UE não podem ser aceites como evidência de bioequivalência e que qualquer evidência de semelhança dos medicamentos UE/não-UE só pode ser considerada de suporte. Por conseguinte, o CHMP não considerou que os dados disponíveis sejam suficientes para suportar a bioequivalência da formulação do Leflunomide Apotex da UE com o medicamento de referência da UE. Os dados do teste de dissolução submetidos não foram considerados completos, na medida em que foi realizado com um surfatante e apenas em água e, por conseguinte, foram considerados como tendo apenas um valor limitado. O facto de as composições qualitativas dos medicamentos Leflunomide Apotex UE e não-UE serem totalmente idênticas e de os medicamentos serem fabricados nas mesmas instalações de fabrico através do mesmo processo de fabrico só pode ser encarado como evidência de suporte. O CHMP constatou também que, devido à falta de disponibilidade das amostras, não foi possível reanalisar as amostras do estudo clínico para verificar a validade dos achados originais. 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 B050309, 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 Leflunomide Apotex com o medicamento de referência da UE, o CHMP não pôde confirmar a bioequivalência do Leflunomide Apotex. 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 Leflunomide Apotex com o medicamento de referência da UE, a relação risco-benefício do Leflunomide Apotex 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 Leflunomide Apotex e nomes associados.
- O Comité considerou que os dados disponíveis levantavam sérias dúvidas quanto à evidência da bioequivalência do Leflunomide Apotex 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 Leflunomide Apotex 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 Leflunomide Apotex 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 Leflunomide Apotex 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.

### **Anexo III**

## **Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado**

## **Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado**

As autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros, coordenadas pelo Estado-Membro de Referência, deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo titular da AIM:

O titular da AIM deve fornecer dados adequados e satisfatórios que confirmem a bioequivalência do seu medicamento com o medicamento de referência no período de um ano a contar da decisão emitida pela Comissão Europeia.