

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) llevó a cabo una inspección remota de las buenas prácticas clínicas de las instalaciones de bioequivalencia (BE) de Synapse Labs Pvt. Ltd. (en adelante, Synapse), una organización de investigación por contrato (CRO) ubicada en Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (India) y Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014 (India).

Las conclusiones comunicados durante la inspección arrojaron serias dudas sobre la validez y fiabilidad de los datos de los estudios de BE (la parte clínica y la bioanalítica) realizados en la CRO. La inspección examinó los estudios realizados durante el período 2009-2019 y el sistema de gestión de calidad (SGC) de Synapse durante el período 2009-2022. Se identificaron cinco (5) hallazgos críticos y un (1) hallazgo importante:

- La CRO no pudo demostrar la idoneidad de los sistemas informáticos/el bioanálisis y la gestión de datos para garantizar la integridad de los datos bioanalíticos y clínicos. En general, hasta 2023, la CRO carecía de medidas sólidas, procedimientos y control del SGC sobre la integridad de los datos generados (4 hallazgos críticos).
- Se observaron anomalías farmacocinéticas significativas en más de 20 estudios realizados de 2013 a 2018 (es decir, múltiples pares de sujetos de ensayo con perfiles de concentración plasmática en función del tiempo superpuestos). Este hecho, en ausencia de otra justificación aceptable, se consideraría coherente con la duplicación de perfiles (1 hallazgo crítico).
- No se había establecido de manera clara e inequívoca la documentación de origen para la investigación clínica y bioanalítica (1 hallazgo importante).
- La CRO reconoció la mayoría de los hallazgos identificados. No se notificó ningún desacuerdo importante ni error fáctico. La CRO no pudo descartar una posible tergiversación intencionada de los datos, lo cual también se considera que podría comprometer el SGC de la CRO y las investigaciones llevadas a cabo por la CRO como resultado de la inspección.

Debido al carácter transversal y sistemático de los hallazgos observados a lo largo de varios años, en los que el SGC también se ha visto comprometido, se considera que tienen un impacto directo en el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y en la fiabilidad de los datos, lo que plantearía serias dudas sobre la aceptabilidad de los datos analíticos y clínicos generados por Synapse.

El 27 de junio de 2023, España activó un procedimiento de arbitraje con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las preocupaciones antes mencionadas en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos autorizados por los Estados miembros sobre la base de los ensayos realizados en las instalaciones de Synapse, así como para los procedimientos pendientes, y que emitiera una recomendación sobre si las autorizaciones de comercialización en cuestión debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Resumen general de la evaluación científica

La gravedad y el alcance de los hallazgos identificados tras la inspección realizada por la AEMPS en noviembre de 2020 y 2022 en relación con los datos generados en Synapse, indicaron que el sistema de gestión de la calidad estaba comprometido y plantearon serias dudas sobre la validez y fiabilidad de los datos de los estudios de BE (parte clínica y bioanalítica) realizados en la CRO.

A fin de demostrar una relación beneficio-riesgo positiva de los medicamentos en cuestión, se invitó a los titulares de autorizaciones de comercialización (TAC) y a los solicitantes de los medicamentos afectados por este procedimiento a presentar observaciones sobre el impacto que tienen las graves preocupaciones planteadas en relación con la idoneidad del sistema de gestión de la calidad y la

fiabilidad general de los datos generados en Synapse sobre sus autorizaciones o solicitudes de comercialización, así como a aportar pruebas de bioequivalencia (por ejemplo, ensayos de bioequivalencia) con el medicamento de referencia de la UE utilizando datos alternativos.

Las solicitudes para medicamentos genéricos, esto es, en virtud del artículo 10, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, deben demostrar la bioequivalencia. La bioequivalencia se establece con la intención de demostrar la equivalencia de la calidad biofarmacéutica entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia, a fin de reducir la diferencia entre ensayos preclínicos y ensayos clínicos asociados al medicamento de referencia. Solo se aceptan los medicamentos de referencia autorizados con arreglo al artículo 6 de dicha Directiva y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 8 de la misma Directiva.

Cuando no se establece la bioequivalencia, no puede extrapolarse la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia de la UE al medicamento genérico, ya que la biodisponibilidad del principio activo entre los dos medicamentos puede no estar dentro de límites predefinidos aceptables. Estos límites se establecen para garantizar un rendimiento *in vivo* comparable, es decir, similitud en términos de seguridad y eficacia. Si la biodisponibilidad del genérico supera el límite superior predefinido, la biodisponibilidad del medicamento de referencia podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo mayor que la prevista, lo que podría aumentar la incidencia o gravedad de los efectos adversos. Si la biodisponibilidad del genérico es menor que el límite inferior predefinido, la biodisponibilidad del medicamento de referencia podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo inferior a la prevista, lo que potencialmente podría llevar a una reducción de la eficacia, a un retraso, e incluso a la ausencia del efecto terapéutico.

En las solicitudes para medicamentos híbridos, es decir, conforme al artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE, y para medicamentos de uso bien establecido, es decir, conforme al artículo 10 bis de la Directiva 2001/83/CE, la necesidad de estudios de bioequivalencia se determina caso por caso. Sin embargo, cuando se considere fundamental demostrar la equivalencia con un medicamento de referencia de la UE o con el medicamento mencionado en la bibliografía científica presentada para permitir reducir la diferencia entre las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos asociados al medicamento de referencia o a la bibliografía científica presentada, se aplican los mismos principios. En ausencia de datos fiables que demuestren la bioequivalencia con un medicamento de referencia de la UE o, en el caso de los productos de uso bien establecido, con el medicamento mencionado en la bibliografía científica, la relación beneficio-riesgo de los medicamentos autorizados o que solicitan una autorización de comercialización, basada únicamente en los datos generados en Synapse para demostrar la bioequivalencia, no puede considerarse positiva ya que no puede descartarse la posibilidad de que existan problemas de seguridad/tolerabilidad o de eficacia.

El CHMP no puede descartar, más allá de toda duda razonable, que las infracciones graves de las buenas prácticas clínicas que han ocurrido en el centro hayan afectado a la validez y fiabilidad de los estudios mencionados y considera que no se puede confiar en dichos estudios para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE. Aunque se reconoce que las auditorías o inspecciones llevadas a cabo en Synapse en el pasado pueden haber obtenido resultados positivos, la ausencia de hallazgos no garantiza que los datos no se hayan visto afectados, ya que es posible que no se hayan detectado infracciones de las buenas prácticas clínicas, incluso estando presentes. Se considera que los hallazgos identificados en relación con los datos generados en Synapse reflejan problemas de mayor calado relativos a la idoneidad del sistema de gestión de la calidad y la fiabilidad global de todos los datos generados en Synapse, y no se puede utilizar ninguna revisión o auditoría de datos poco fiables para abordar los problemas. En consecuencia, se considera que esos argumentos no demuestran que se pueda confiar en los estudios mencionados.

Además, el CHMP opina que la ausencia de identificación de signos de farmacovigilancia no proporciona una garantía suficiente, dado que no está establecido que las actividades de farmacovigilancia puedan estar diseñadas para detectar dichos signos. Y lo que es más importante, las actividades de farmacovigilancia no pueden sustituir a la demostración de la bioequivalencia.

Se han presentado los resultados de estudios de bioequivalencia con productos de referencia no pertenecientes a la UE. Los medicamentos no pertenecientes a la UE no se ajustan a la definición de «medicamento de referencia» establecida en el artículo 10, apartado 2, letra a), de la Directiva 2001/83/CE. Por consiguiente, los resultados de estudios de bioequivalencia en los que se utilizan medicamentos de referencia que no son de la UE no se pueden aceptar como prueba de dicha bioequivalencia.

En conclusión, a falta de una bioequivalencia demostrada de forma fiable con respecto al medicamento de referencia de la UE o, en el caso de los medicamentos de uso bien establecido, a falta de demostración de cómo los datos que respaldan el medicamento mencionados en la bibliografía científica y que se han utilizado durante al menos diez años son pertinentes para el producto bien establecido, no puede considerarse que se hayan cumplido los requisitos del artículo 10 o del artículo 10 a de la Directiva 2001/83/CE. Puesto que no se puede establecer la eficacia y la seguridad de los medicamentos, la relación beneficio-riesgo no se puede considerar positiva.

Se presentaron datos de bioequivalencia alternativos o una justificación adecuada de las bioexenciones basadas en el BCS para demostrar la bioequivalencia de:

- los medicamentos:
 - Nortriptilina: Nortriptyline film-coated tablets Alissa Healthcare Research Limited and Pharmafile Limited;
 - Sitagliptina: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmacéutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici;
 - Sitagliptina/metformina (solamente 50/1000 mg): Sipactimet, Sitagliptina/Metformin PharOS, Sitagliptin/Metformin hydrochlorid Genericon, Sitagliptin/Metformin +pharma, sitagliptin/metforminklorid Genericon, Sitagliptine/Metformine hydrochloride Genericon, Sitagliptin/Metforminhydrochlorid +pharma, Sitaglamet, Sitagliptin/Metformin BGR, Sitagliptin/Metformin Sandoz GmbH, Sitagliptin/ Metformin Hydrochloride Sandoz, Sitagliptin/Metformin Hexal, Sitagliptine/Metformine GNR, Sitagliptin/Metformin 1 A PHARMA, Sitagliptine/Metformine Evolugen, Sitagliptine/Metformine hydrochloride DOC Generici, Condias Combi.
- las solicitudes de autorización de comercialización para Gitas y Condias (sitagliptina).

El CHMP considera que se ha demostrado la bioequivalencia de estos productos y recomienda el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización mencionadas anteriormente y concluye que, en lo que respecta a la solicitud de autorización de comercialización, se ha demostrado la bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia de la UE utilizando datos alternativos.

Los estudios de bioequivalencia alternativos realizados en una CRO diferente, no los realizados en Synapse, se describieron como la prueba fundamental para demostrar la bioequivalencia de metformina (Win Medica), sunitinib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genpharm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd y Pharmevit s.r.o.), fesoterodina (Genus Pharmaceuticals Limited) y ácido ursodeoxicólico (Teva B.V., Teva UK Limited). El CHMP concluyó que la relación beneficio-riesgo de metformina (Win Medica), sunitinib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genpharm S.A., Sapiens

Pharmaceuticals Ltd y Pharmevind s.r.o.), fesoterodina (Genus Pharmaceuticals Limited) y ácido ursodeoxicólico (Teva B.V., Teva UK Limited) no se veía afectada por las preocupaciones relacionadas con los estudios realizados por Synapse y recomendó el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización.

El resto de los TAC o solicitantes no presentaron pruebas que demostraran la bioequivalencia de sus medicamentos. En ausencia de la demostración de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE o a falta de demostrar cómo los datos en que se basa el medicamento respecto al medicamento mencionado en la bibliografía científica que demuestran que el principio activo del medicamento en cuestión se ha utilizado durante al menos diez años son pertinentes para el uso médico bien establecido, no puede considerarse que se hayan satisfecho los requisitos del artículo 10 o del artículo 10 a de la Directiva 2001/83/CE, no puede establecerse la eficacia y la seguridad de los medicamentos en cuestión y, por lo tanto, la relación beneficio-riesgo no puede considerarse positiva. Por consiguiente, el CHMP considera que todas las solicitudes de autorización de comercialización afectadas no enumeradas en el párrafo anterior de esta sección incumplen actualmente los criterios de autorización y recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos afectados no enumerados en el párrafo anterior de esta sección (las solicitudes de autorización de comercialización y las autorizaciones de comercialización afectadas se enumeran en el anexo IB).

Para las autorizaciones de comercialización de un medicamento considerado crítico por las autoridades nacionales competentes, puede diferirse la suspensión en los Estados miembros correspondientes de la UE durante un período que no exceda los 24 meses a partir del dictamen de la Comisión. Si durante este período los Estados miembros de la UE consideran que un medicamento ya no es crítico, se aplicará la suspensión de la autorización de comercialización en cuestión. Para estos medicamentos considerados críticos por los Estados miembros de la UE, los titulares de la autorización de comercialización presentarán un estudio de bioequivalencia realizado comparándolo con el medicamento de referencia de la UE en un plazo de 12 meses tras el dictamen de la Comisión. Los Estados miembros pueden considerar un medicamento del anexo IB como crítico si creen que existen posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros de la UE y, si procede, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen del CHMP en diciembre de 2023, los solicitantes o TAC grupo de empresas Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., grupo de empresas PharOs — Pharmaceutical Oriented Services Ltd., grupo de empresas Aurobindo Pharma Limited y Remedica Ltd., algunos de los cuales representan a una serie de solicitantes o TAC, tal como se detalla a continuación y en el informe de evaluación, solicitaron una revisión del dictamen del CHMP sobre la invocación del artículo 31 para Synapse Labs Pvt. Ltd. de conformidad con el artículo 32, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE para sus medicamentos afectados que contienen abacavir/lamivudina, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabina/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapina, sitagliptina/metformina, sorafenib y sunitinib. Los solicitantes y los TAC presentaron motivos detallados para la revisión de la recomendación del CHMP el 15 de enero, así como el 12 y 13 de febrero de 2024.

Comentarios del CHMP sobre los motivos de la revisión

El CHMP examinó los motivos detallados presentados por los solicitantes y los TAC para este procedimiento de revisión y los datos científicos que fundamentan estos motivos.

Con respecto a las dos alegaciones basadas en los análisis de los datos de los estudios, el CHMP reiteró que, habida cuenta de la naturaleza, la gravedad y el alcance de los hallazgos identificados tras la inspección realizada por la AEMPS en noviembre de 2020 y 2022 en relación con los datos generados en Synapse, se consideraba comprometido el sistema de gestión de la calidad y se planteaban serias dudas sobre la validez y fiabilidad de los datos de los estudios de BE (parte clínica y bioanalítica) realizados en la CRO. De hecho, dada la incapacidad del sistema de gestión de la calidad para prevenir y detectar la aparición de los hallazgos, no se pueden excluir fallos en otras áreas de los ensayos. Por lo tanto, el CHMP no puede descartar, más allá de toda duda razonable, que las vulneraciones críticas de las buenas prácticas clínicas en el centro no hayan afectado a la validez y fiabilidad de dichos estudios y los argumentos presentados no demuestran que se pueda confiar en tales estudios. Por tanto, el CHMP considera que no se puede confiar en los estudios para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Con respecto al estudio de bioequivalencia alternativo realizado en una instalación diferente para olanzapina y los datos que respaldan una solicitud de bioexención para sitagliptina/metformina, el CHMP señaló que estos datos científicos no estaban disponibles para su evaluación inicial y antes de su dictamen inicial y, por tanto, de conformidad con el artículo 62, apartado 1, párrafo quinto, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, no pudieron tenerlos en cuenta en la revisión. Además, en el caso de la olanzapina, no está de acuerdo con el TAC en que el estudio realizado en Synapse no fuera fundamental para la demostración de la bioequivalencia de los actuales comprimidos bucodispersables de olanzapina con la forma polimórfica II de la sustancia activa, ya que no se ha demostrado que el cambio en la forma polimórfica no afectara a la disponibilidad *in vivo* del producto.

En ausencia de la demostración de bioequivalencia respecto a los medicamentos de referencia de la UE, no puede demostrarse la eficacia y la seguridad de los medicamentos en cuestión, por lo que la relación beneficio-riesgo no puede considerarse positiva.

El CHMP está de acuerdo en que, al igual que sunitinib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genpharm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd y Pharmevit s.r.o.), la relación beneficio-riesgo de Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) no se vio afectada por las preocupaciones relacionadas con los estudios realizados por Synapse. Si bien en Synapse se realizó el estudio en condiciones posprandiales, se realizó un estudio en ayunas en una CRO diferente y, de acuerdo con el documento de orientación sobre bioequivalencia de productos específicos de la EMA, un estudio en ayunas es suficiente para respaldar la demostración de la bioequivalencia. Esto no se tuvo en cuenta para el dictamen inicial debido a un problema técnico. El dictamen final se actualiza en consecuencia.

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles, incluida la información presentada durante el procedimiento de evaluación inicial y los motivos detallados para la revisión expuestos por los TAC o los solicitantes identificados, el CHMP:

1. Concluyó que la relación beneficio-riesgo de Nibufar es positiva y recomienda el mantenimiento de la autorización de comercialización.
2. Confirmó sus conclusiones anteriores de que no se había demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE para el resto de los medicamentos o solicitudes de autorización de comercialización sujetos a la revisión cuya relación beneficio-riesgo se considera no favorable. Por consiguiente, el CHMP confirmó su conclusión de que las siguientes solicitudes de autorización de comercialización no cumplen los criterios de autorización, mientras que deben suspenderse las autorizaciones de comercialización de los siguientes medicamentos:
 - Abacavir/lamivudina (TAC: Remedica Ltd, Accord Healthcare S.L.U., Accord Healthcare B.V., Accord Healthcare Polska Sp. Z o.o., Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Aliud

Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Dr. Reddy's S.r.l., Stadapharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr Reddy's Laboratories Ltd.)

- Atazanavir [TAC: Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz, Sandoz S.R.L., Sandoz B.V., Arrow Génériques, Biogaran, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, betapharm Arzneimittel GmbH, Rowex Ltd., Sandoz SpA, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Generis Farmacêutica, S.A., Stada M&D Srl, LABORATORIO STADA, S.L., Aurobindo Pharma B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited, Sandoz Limited]
- Darunavir (TAC: Stada Arzneimittel AG, Stada Arzneimittel GmbH, Sandoz GmbH, Sandoz – SA-NV, Sandoz d.o.o., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz A/S, Sandoz B.V., Sandoz, Sandoz SpA, Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz Farmacêutica, S.A., Sandoz S.R.L., Sandoz Limited, Remedica Ltd, Biogaran, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Hexal AG, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Rowex Ltd., Clonmel Healthcare Ltd, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Zentiva k.s.)
- Deferasirox (TAC: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabina/tenofovir [TAC: Sandoz GmbH, EG (Eurogenerics) NV, Stada d.o.o., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz, EG LABO – Laboratoires Eurogenerics, Biogaran, Aliud Pharma GmbH, Hexal AG, betapharm Arzneimittel GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Clonmel Healthcare Ltd, Sandoz Farmaceutica, S.A., Reddy Pharma Iberia S.A., Sandoz B.V., Centrafarm B.V., Dr Reddy's Laboratories (UK) Limited]
- Erlotinib [TAC: EG (Eurogenerics) NV, Sandoz – SA-NV, Sandoz Pharmaceuticals d.d., Mylan Pharmaceuticals Limited, Remedica Ltd, Mylan AB, Stada Arzneimittel AG, Sandoz A/S, Biogaran, EG – Laboratoires Eurogenerics, Viatrix Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatrix Limited, Mylan SpA, Sandoz SpA, Mylan, Lda., Sandoz, Centrafarm B.V., Glenmark Arzneimittel GmbH, Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited, Sandoz B.V., Sandoz Limited, Generics (UK) Limited. Solicitante: Sandoz Hungaria KFT]
- Lapatinib (TAC: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- Olanzapina (TAC: Arrow Génériques, Aurobindo N.V., Aurobindo Pharma S.r.l., Aurobindo Pharma Limited, Aurobindo Pharma B.V., Aurobindo Pharma Limited, Aurovitas Pharma Polska Sp. Z o.o., Aurovitas Spain S.A.U., Generis Farmacêutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Solicitante: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptina/metformina 50/850 mg (TAC: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo Ijekovi i kozmetika, d.d., Heaton k.s., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Hexal A/S, Biogaran, Evolupharm, Sandoz, 1 A Pharma GmbH, Hexal AG, DOC Generici S.r.l., PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz S.R.L., Maddox Pharma Swiss B.V., Sandoz B.V.)
- Sorafenib [TAC: EG (Eurogenerics) NV, G.L. Pharma GmbH, Hexal AG, LABORATORIO STADA, S.L., Laboratorios Cinfa, S.A., Remedica Ltd, Sandoz – SA-NV, Sandoz B.V., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Sandoz d.o.o., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz GmbH, Sandoz

S.R.L., Stada Arzneimittel AG, Sandoz s.r.o., Stada d.o.o., Stadapharm GmbH, Stada M&D Srl.
Solicitante: Sandoz A/S].

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP consideró el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para las autorizaciones de comercialización y las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos para los que se han realizado las partes clínicas y/o bioanalíticas de los estudios de bioequivalencia en Synapse, una organización contratista de investigación situada en Kharadi, Pune, India, desde la creación del centro bajo el nombre de Synapse.
- El CHMP revisó los datos disponibles y la información facilitada por escrito por los solicitantes y los TAC, así como la información facilitada por Synapse. Synapse no había proporcionado ninguna información nueva que modificase las conclusiones establecidas en la notificación para este procedimiento.
- El CHMP también consideró los motivos para la revisión presentados por los solicitantes o los TAC por escrito.
- El CHMP concluyó que, para las autorizaciones de comercialización y para las solicitudes de autorización de comercialización contempladas en el anexo IA, había datos alternativos para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.
- El Comité concluyó que la información que apoya la autorización de comercialización/solicitud de autorización de comercialización es incorrecta y que la relación beneficio-riesgo se considera no favorable para:
 - Medicamentos autorizados para los que no se han presentado datos de bioequivalencia alternativos o una justificación, o se han presentado pero que el CHMP considera insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE o, para los productos de uso bien establecido, para los que el medicamento está mencionado en la bibliografía científica (anexo IB).
 - Solicitudes de autorización de comercialización para las que no se han presentado una justificación o datos de bioequivalencia alternativos, o se han presentado pero que el CHMP considera insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IB);

Por tanto, de conformidad con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP concluye que:

- a. Deben mantenerse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los que se ha establecido la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IA), dado que la relación beneficio/riesgo de esta autorización de comercialización se considera favorable.
- b. Deben suspenderse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los que no se presentaron datos de bioequivalencia o una justificación, o se presentaron pero el CHMP los consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de la UE mencionado en la bibliografía científica (anexo IB), ya que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación beneficio-riesgo de estas autorizaciones de comercialización se considera, por lo tanto, no favorable de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

Para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización, los TAC deberán aportar pruebas de que se haya demostrado la bioequivalencia respecto a un medicamento de referencia de la UE, basándose en datos relevantes, de conformidad con los requisitos del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE (p. ej., un estudio de bioequivalencia realizado con respecto al medicamento de referencia de la UE), o, cuando sea aplicable a productos de uso bien establecido, de que se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento mencionado en la bibliografía científica.

Algunos Estados miembros de la UE pueden considerar algunos de estos medicamentos como críticos atendiendo a posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si procede, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse. Si, conforme a estos criterios, las correspondientes autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE consideran el medicamento crítico, puede aplazarse la suspensión de las autorizaciones de comercialización en cuestión durante el período en el cual el medicamento se considere crítico. Este período de suspensión no superará los 24 meses desde la decisión de la Comisión. Si durante este período los Estados miembros de la UE consideran que un medicamento ya no es crítico, será aplicable la suspensión de las autorizaciones de comercialización en cuestión. Para estos medicamentos considerados críticos por los Estados miembros de la UE, los titulares de las autorizaciones de comercialización presentarán un estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE mencionado en la bibliografía científica en el plazo de 12 meses desde la decisión de la Comisión.

- c. Las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia, o se presentaron pero el CHMP los consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (anexo IB), no cumplen los criterios de autorización, dado que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación beneficio/riesgo de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 26 de la Directiva 2001/83/CE.
- d. Se ha establecido la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE para las solicitudes de autorización de comercialización indicadas en el anexo IA.