

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

L'Agence espagnole des médicaments et des dispositifs médicaux (AEMPS) a enquêté à distance sur les bonnes pratiques cliniques des installations destinées à mesurer la bioéquivalence (BE) au sein de Synapse Labs Pvt. Ltd. (ci-après dénommée Synapse), un organisme de recherche sous contrat (ORC) situé à Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, Maharastra (Inde) et à Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014 (Inde).

Les constatations rapportées au cours de l'inspection ont suscité de sérieux doutes quant à la validité et la fiabilité des données des études de BE (parties clinique et bioanalytique) menées auprès de l'ORC. L'inspection a porté sur les études menées par Synapse de 2009 à 2019 et sur son système de gestion de la qualité (SGQ) de 2009 à 2022. Cinq (5) constatations critiques (CC) et une (1) constatation majeure ont été recensées:

- l'ORC n'a pas démontré l'adéquation des systèmes informatisés/de la bioanalyse et de la gestion des données permettant de garantir l'intégrité des données bioanalytiques et cliniques; dans l'ensemble, jusqu'en 2023, l'ORC ne disposait pas, dans son SGQ, de mesures, de procédures ou de contrôles rigoureux portant sur l'intégrité des données générées (4 CC);
- des anomalies pharmacocinétiques significatives ont été observées dans plus de 20 études menées de 2013 à 2018 (c'est-à-dire de multiples paires de sujets présentant des profils qui se chevauchent au niveau de la concentration plasmatique en fonction du temps). Ce point, en l'absence de toute autre justification recevable, serait considéré comme cohérent avec une duplication des profils (1 CC);
- la documentation source utilisée en recherche clinique et bioanalytique n'a pas été établie de manière claire et non équivoque (1 constatation majeure);
- l'ORC a reconnu la plupart des constatations identifiées. Aucun désaccord majeur ni aucune erreur factuelle n'ont été signalés. L'ORC n'a pas exclu l'éventualité d'une présentation erronée intentionnelle des données, ce qui est également considéré comme susceptible de compromettre le SGQ de l'ORC ainsi que les investigations menées par l'ORC à la suite de cette inspection.

En raison du caractère transversal et systématique des constatations observées sur plusieurs années, au cours desquelles le SGQ a également été compromis, il convient de convenir que celles-ci ont une incidence directe sur la conformité aux BPC et sur la fiabilité des données, ce qui mettrait sérieusement en doute l'acceptabilité des données tant analytiques que cliniques générées par Synapse.

Le 27 juin 2023, l'Espagne a déclenché une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments autorisés par les États membres sur la base d'essais réalisés au sein des installations de Synapse, ainsi que pour les procédures en cours, et d'émettre une recommandation posant la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché concernées devaient être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

### Résumé général de l'évaluation scientifique

La gravité et l'étendue des constatations, identifiées suite à l'inspection de l'AEMPS de novembre 2020 et 2022 portant sur des données générées par Synapse, ont suggéré que le système de gestion de la qualité était corrompu et ont sérieusement discrédité la validité et la fiabilité des données des études de BE (parties clinique et bioanalytique) menées par l'ORC.

Afin de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments concernés, les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) ainsi que les demandeurs pour les produits concernés par cette procédure ont été invités à formuler des observations sur l'incidence des préoccupations graves relatives à la pertinence du système de gestion de la qualité et la fiabilité globale des données générées par Synapse sur leur(s) autorisation(s) de mise sur le marché ou leur(s) demande(s). Il leur a également été demandé de fournir des preuves de bioéquivalence avec les médicaments de référence dans l'UE en s'appuyant sur d'autres données (par exemple, des essais de bioéquivalence).

Des demandes relatives à des médicaments génériques, c'est-à-dire au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, sont nécessaires pour démontrer la bioéquivalence. Établir la bioéquivalence a pour objectif de démontrer l'équivalence de la qualité biopharmaceutique entre le médicament générique et un médicament de référence, afin de permettre le rapprochement des essais précliniques et des essais cliniques associés au médicament de référence. Seuls les médicaments de référence autorisés en vertu de l'article 6 de ladite directive et conformément aux dispositions de son article 8 sont acceptés.

Lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, la sécurité et l'efficacité du médicament de référence dans l'UE ne peuvent pas être extrapolées au médicament générique, étant donné que la biodisponibilité de la substance active des deux médicaments peut se situer en dehors des seuils acceptables prédéfinis. Ces limites sont fixées de manière à garantir des performances *in vivo* comparables, c'est-à-dire une similitude en termes de sécurité et d'efficacité. Si la biodisponibilité du médicament générique est supérieure à la limite maximale prédéfinie, à savoir la biodisponibilité du médicament de référence, les patients pourraient être plus que prévu exposés à la substance active, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du générique est inférieure au seuil minimal prédéfini de celle du médicament de référence, il pourrait en résulter une exposition inférieure à la substance active, entraînant une éventuelle diminution de l'efficacité, un retard, voire une absence d'efficacité thérapeutique.

Pour les demandes concernant des médicaments hybrides, c'est-à-dire au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, et pour des médicaments à usage médical bien établi, c'est-à-dire au titre de l'article 10bis de la directive 2001/83/CE, la nécessité de réaliser des études de bioéquivalence est déterminée au cas par cas. Cependant, lorsqu'il a été jugé fondamental de démontrer l'équivalence avec un médicament de référence dans l'UE ou avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique publiée pour permettre un rapprochement entre les essais précliniques et les essais cliniques associés au médicament de référence ou avec des données publiées de la littérature scientifique, les mêmes principes s'appliquent. En l'absence de données fiables démontrant la bioéquivalence avec un médicament de référence dans l'UE ou, pour des médicaments à usage médical bien établi, avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique, le rapport bénéfice/risque des produits autorisés ou sollicitant une autorisation de mise sur le marché sur la seule base des données générées par Synapse pour démontrer la bioéquivalence n'a pas pu être considéré comme positif, étant donné que la survenue éventuelle de problèmes de sécurité/tolérabilité ou d'efficacité ne peut être exclue.

Le CHMP ne peut exclure, au-delà de tout doute raisonnable, que des manquements graves sur les BPC mises en place sur site aient affecté la validité et la fiabilité desdites études et estime que ces études ne peuvent pas être utilisées pour établir une bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE. Bien qu'il soit admis que des audits ou des contrôles effectués précédemment au sein des locaux de Synapse aient pu présenter des résultats positifs, l'absence de constatations ne garantit pas que les données n'aient pas été affectées, étant donné que des infractions au niveau des BCP n'ont peut-être pas été détectées malgré leur existence. Les constatations relevées au niveau des données générées au sein de Synapse sont considérées comme le reflet de problèmes plus vastes concernant la pertinence du système de gestion de la qualité et la fiabilité globale de toutes les données générées

par Synapse; aucun examen ou audit de données non fiables ne peut être utilisé pour répondre aux préoccupations. Par conséquent, il est considéré que ces arguments ne démontrent pas que lesdites études sont fiables.

De plus, le CHMP estime que l'absence d'identification d'un éventuel signal de pharmacovigilance ne présente pas de garantie suffisante, car il n'est pas établi que les activités de pharmacovigilance soient conçues pour pouvoir détecter un tel signal. Plus important encore, les activités de pharmacovigilance ne peuvent pas remplacer la démonstration d'une bioéquivalence.

Les résultats des études de bioéquivalence avec des produits de référence non européens ont été fournis. Les médicaments de pays tiers ne répondent pas à la définition de «médicament de référence» visée à l'article 10, paragraphe 2, point a, de la directive 2001/83/CE. Par conséquent, les résultats d'études de bioéquivalence vis-à-vis de médicaments de référence hors UE ne peuvent pas être acceptés pour démontrer ladite bioéquivalence.

En conclusion, en l'absence de bioéquivalence prouvée de manière fiable avec le médicament de référence dans l'UE ou, pour les médicaments à usage médical bien établi, en l'absence de démonstration de la manière dont les données à l'appui du médicament, prescrit depuis au moins 10 ans, mentionnées dans la littérature scientifique sont pertinentes pour ledit médicament bien établi, les exigences de l'article 10 ou de l'article 10 bis de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies. L'efficacité et la sécurité des médicaments ne peuvent pas être établies et, par conséquent, le rapport bénéfice/risque ne peut pas être considéré comme positif.

D'autres données de bioéquivalence ou une justification appropriée de dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) ont été présentées pour démontrer la bioéquivalence:

- des médicaments suivants:
  - nortriptyline: Nortriptyline comprimés pelliculés, Alissa Healthcare Research Limited et Pharmarfile Limited;
  - sitagliptine: Anau, Sitagliptine PharOS, Sitagliptine Genericon, Sitagliptine +pharma, Sitagla, Sitagliptine Sandoz GmbH, Sitagliptine Sandoz, Sitagliptine Hexal, Sitagliptine GNR, Sitagliptine - 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptine Evolugen; Sitagliptine DOC Generici;
  - sitagliptine/metformine (50/1 000 mg uniquement): Sipactimet, Sitagliptine/Metformine PharOS, Sitagliptine/chlorhydrate de Metformine Genericon, Sitagliptine/Metformine +pharma, Sitagliptine/chlorure de Metformine Genericon, Sitagliptine/chlorhydrate de Metformine Genericon, Sitagliptine/chlorhydrate de Metformine +pharma, Sitaglamet, Sitagliptine/Metformine BGR, Sitagliptine/Metformine Sandoz GmbH, Sitagliptine/chlorhydrate de Metformine Sandoz, Sitagliptine/Metformine Hexal, Sitagliptine/Metformine GNR, Sitagliptine/Metformine - 1 A Pharma, Sitagliptine/Metformine Evolugen, Sitagliptine/chlorhydrate de Metformine DOC Generici, Condias Combi; et
- les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour Gitas et Condias (Sitagliptine).

Le CHMP considère que la bioéquivalence de ces produits a été démontrée, recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché susmentionnées et conclut qu'en ce qui concerne la demande d'autorisation de mise sur le marché, la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été démontrée sur la base d'autres données.

D'autres études de bioéquivalence menées par un autre ORC, et non celles réalisées au sein de Synapse, ont été qualifiées de preuves déterminantes pour démontrer la bioéquivalence de la metformine de Win Medica, du sunitinib de Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd et Pharmevid s.r.o., de la fésotérodine de Genus Pharmaceuticals Limited et de l'acide ursodésoxycholique de Teva B.V, Teva UK Limited. Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de la metformine (Win Medica), du sunitinib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd et Pharmevid s.r.o.), de la fésotérodine (Genus Pharmaceuticals Limited) et de l'acide ursodésoxycholique (Teva B.V, Teva UK Limited) n'était pas affecté par les problèmes liés aux études réalisées au sein de Synapse et a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché.

Les autres titulaires et demandeurs d'AMM n'ont pas présenté d'éléments prouvant la bioéquivalence de leurs médicaments. En l'absence de preuve de bioéquivalence par rapport au médicament de référence dans l'UE, ou en l'absence d'élément prouvant la pertinence des données relatives au médicament par rapport au médicament référencé dans la littérature scientifique démontrant que la substance active du médicament concerné et prescrit depuis au moins dix ans est pertinente pour le médicament à usage médical bien établi, les exigences de l'article 10 ou 10 bis de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies, l'efficacité et la sécurité des médicaments en question ne peuvent pas être établies et, par conséquent, le rapport bénéfice/risque ne peut pas être considéré comme positif. Le CHMP considère donc que toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché concernées qui ne sont pas énumérées dans le paragraphe précédant cette section ne remplissent actuellement pas les critères d'autorisation et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments concernés qui ne sont pas énumérés dans le paragraphe précédant cette section (les demandes d'autorisation de mise sur le marché et les autorisations de mise sur le marché concernées sont énumérées à l'annexe IB).

Pour la ou les autorisations de mise sur le marché d'un médicament considéré comme essentiel par les autorités nationales compétentes impliquées, la suspension peut être différée dans le ou les États membres concernés de l'UE pour une période ne dépassant pas 24 mois à compter de la décision de la Commission. Si au cours de cette période, le ou les États membres de l'UE considèrent qu'un médicament n'est plus essentiel, la suspension de l'autorisation de mise sur le marché s'appliquera. Pour les médicaments considérés comme essentiels par les États membres de l'UE, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché devront soumettre une étude de bioéquivalence menée comparativement au médicament de référence dans l'UE au cours des 12 mois qui suivent la décision de la Commission. Un médicament autorisé listé dans l'annexe IB peut être considéré comme essentiel par un ou plusieurs États membres de l'UE en fonction de l'évaluation du besoin médical potentiel non satisfait, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs acceptables dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, selon le cas, de la nature de la maladie à traiter.

### **Procédure de réexamen**

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP en décembre 2023, les demandeurs/titulaires d'AMM groupe Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., groupe PharOS (Pharmaceutical Oriented Services) Ltd., groupe Aurobindo Pharma Limited et Remedica Ltd., dont certains représentent plusieurs demandeurs ou titulaires d'AMM, comme détaillé ci-dessous et dans le rapport d'évaluation, ont demandé un réexamen de l'avis du CHMP sur la saisine au titre de l'article 31 pour Synapse Labs Pvt. Ltd., conformément à l'article 32, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, concernant leurs médicaments visés contenant de l'abacavir/lamivudine, de l'atazanavir, du darunavir, du déférasirox, de l'efavirenz/emtricitabine/ténofovir, de l'erlotinib, du lapatinib, de l'olanzapine, du sitagliptine/metformine, du sorafénib et du sunitinib. Les motifs détaillés du réexamen de la

recommandation du CHMP ont été soumis par les demandeurs et les titulaires d'AMM le 15 janvier et les 12 et 13 février 2024.

### **Discussion du CHMP sur les motifs de réexamen**

Le CHMP a examiné les motifs détaillés soumis par les demandeurs et les titulaires d'AMM dans le cadre de cette procédure de réexamen et des données scientifiques qui les sous-tendent.

En ce qui concerne les deux allégations fondées sur des analyses des données de l'étude, le CHMP a répété que, compte tenu de la nature, de la gravité et de l'étendue des préoccupations identifiées à la suite de l'inspection effectuée par l'AEMPS en novembre 2020 et 2022 concernant les données générées au sein de Synapse, le système de gestion de la qualité a été considéré comme compromis et de sérieux doutes ont été émis quant à la validité et la fiabilité des données des études de BE (parties clinique et bioanalytique) menées par l'ORC. En effet, compte tenu de l'incapacité du système de gestion de la qualité à prévenir et détecter la survenue des résultats préoccupants, des défaillances affectant d'autres aspects des essais ne peuvent être exclues. Par conséquent, le CHMP ne peut exclure au-delà de tout doute raisonnable que des manquements graves concernant les BPC mises en place sur le site n'ont pas compromis la validité et la fiabilité des études en question. En outre, les arguments avancés ne démontrent pas que ces études sont fiables. Par conséquent, le CHMP estime que les études ne permettent pas d'établir avec certitude la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence dans l'UE.

Concernant une autre étude de bioéquivalence menée pour l'olanzapine au sein d'une autre installation et concernant les données à l'appui d'une demande de dispense d'étude de bioéquivalence pour la sitagliptine/metformine, le CHMP a noté que ces données scientifiques n'étaient pas disponibles lors de son évaluation initiale ni lors de l'élaboration de son premier avis, et que conformément à l'article 62, paragraphe 1, cinquième alinéa du règlement (CE) n°726/2004, elles ne pouvaient donc pas être prises en compte dans le réexamen. De plus, en ce qui concerne l'olanzapine, il n'a pas été convenu avec le titulaire de l'AMM que l'étude réalisée au sein de Synapse n'était pas déterminante pour démontrer la bioéquivalence des comprimés orodispersibles d'olanzapine actuellement disponibles avec la forme polymorphe II de la substance active, étant donné qu'il n'a pas été démontré que la modification de la forme polymorphe n'avait pas affecté la disponibilité *in vivo* du produit.

En l'absence de preuve de bioéquivalence avec les médicaments de référence dans l'UE, l'efficacité et la sécurité des médicaments concernés ne peuvent être établies; par conséquent, le rapport bénéfice/risque ne peut pas être considéré comme positif.

Le CHMP convient que, de même que pour le sunitinib (Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd et Pharmevit s.r.o.), le rapport bénéfice/risque du Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) n'a pas été affecté par les préoccupations liées aux études réalisées par Synapse. Alors que l'étude a été menée par Synapse en postprandial, une étude à jeun a été réalisée par un ORC différent; or, conformément aux lignes directrices relatives à la bioéquivalence à un produit spécifique définies par l'EMA, une étude à jeun est suffisante pour étayer les démonstrations de bioéquivalence. En raison d'un problème technique, cet aspect n'a pas été pris en compte lors de l'avis initial. L'avis final est mis à jour en conséquence.

Sur la base de l'ensemble des données disponibles, y compris des informations apportées au cours de la procédure d'évaluation initiale et des motifs détaillés du réexamen avancés par les demandeurs/titulaires d'AMM identifiés, le CHMP:

1. conclut que le rapport bénéfice/risque du Nibufar est positif et recommande le maintien de son autorisation de mise sur le marché;

2. confirme ses conclusions précédentes selon lesquelles la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE n'est pas été démontrée pour les autres médicaments/demandes d'autorisation de mise sur le marché faisant l'objet du réexamen et dont le rapport bénéfice/risque est considéré comme non favorable. Le CHMP confirme donc sa conclusion selon laquelle les demandes d'autorisation et autorisations de mise sur le marché pour les médicaments suivants ne répondent pas aux critères nécessaires pour l'octroi d'une autorisation et doivent être suspendues:

- Abacavir/Lamivudine (titulaires d'AMM: 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., Stamharm GmbH, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Reddy Pharma Iberia S.A., Dr. Reddy's Laboratories Ltd.);
- Atazanavir [titulaires d'AMM: 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 (titulaires d'AMM: 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.);
- Déférasirox (titulaires d'AMM: STADA Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG et Thornton & Ross Limited);
- Éfavirenz/Emtricitabine/Ténofovir [titulaires d'AMM: 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 [titulaires d'AMM: 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. Demandeur: Sandoz Hungária KFT];
- Lapatinib (titulaires d'AMM: 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);
- Olanzapine (titulaires d'AMM: Arrow Génériques, Aurobindo N.V., Aurobindo Pharma S.r.l., Aurobindo Pharma Limited, Aurobindo Pharma B.V., Aurobindo Pharma Limited, Aurovitaz Pharma Polska Sp. z o.o., Aurovitaz Spain S.A.U., Generis Farmacêutica, S.A., Milpharm Limited, Orion Corporation, PharmConsul s.r.o., PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Demandeur: PharmConsul s.r.o.)

- Sitagliptine/Metformine 50/850 mg (titulaires d'AMM: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo lijekovi 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 [titulaires d'AMM: EG (Eurogenerics) NV, G.L. Pharma GmbH, Hexal AG, LABORATORIO STADA, S.L., Laboratorios Cinfa, S.A., Remeca 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. Demandeur: Sandoz A/S].

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit,

- le CHMP a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les autorisations de mise sur le marché et les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments pour lesquels les parties cliniques et/ou bioanalytiques des études de bioéquivalence ont été réalisées chez Synapse, un organisme de recherche sous contrat (ORC) situé à Kharadi, Pune (Inde), depuis la mise en place du site sous le nom de Synapse Labs Pvt. Ltd.;
- le CHMP a examiné les données et les informations disponibles fournies par écrit par les demandeurs et les titulaires d'AMM, ainsi que les informations fournies par Synapse. Pour cette procédure, Synapse n'a fourni aucune information nouvelle qui aurait modifié les conclusions exposées dans le présent avis;
- le CHMP a également examiné les motifs de réexamen soumis par écrit par les demandeurs/titulaires d'AMM;
- le CHMP a conclu que, pour les autorisations de mise sur le marché ainsi que pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées dans l'annexe IA, il existait des données alternatives permettant d'établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE;
- le Comité a conclu que les éléments appuyant l'autorisation de mise sur le marché/la demande de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice/risque est considéré comme non favorable pour:
  - les médicaments autorisés pour lesquels d'autres données de bioéquivalence ou une justification n'ont pas été proposées, ou ont été soumises et considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec un médicament de référence dans l'UE ou, pour les médicaments à usage médical bien établi, avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique (annexe IB);
  - les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données de bioéquivalence alternatives ou une justification n'ont pas été présentées, ou ont été soumises mais jugées insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB).

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP conclut que:

- a. les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments dont la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE est établie (annexe IA) doivent être maintenues, étant donné que le rapport bénéfice/risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme favorable.



- b. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE/le médicament mentionné dans la littérature scientifique (annexe IB) doivent être suspendues, étant donné que les données en faveur des autorisations de mise sur le marché sont erronées et que le rapport bénéfice/risque de ces autorisations de mise sur le marché est donc considéré comme non favorable conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

Pour que la suspension des autorisations de mise sur le marché soit levée, les titulaires d'AMM doivent fournir des preuves établissant que la bioéquivalence avec un médicament de référence dans l'UE a été démontrée sur la base de données pertinentes, conformément aux exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE (par exemple, une étude de bioéquivalence menée avec le médicament de référence dans l'UE) ou, pour des produits à usage médical bien établi, qu'une bioéquivalence avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique a été démontrée.

En se basant sur l'évaluation des éventuels besoins médicaux non satisfaits, certains de ces médicaments autorisés peuvent être considérés comme essentiels par les États membres de l'UE individuels, compte tenu de la disponibilité de médicaments alternatifs adaptés dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, le cas échéant, de la nature de la maladie à traiter. Lorsque, sur la base de ces critères, les autorités nationales compétentes concernées au sein des États membres de l'UE considèrent qu'un médicament est essentiel, la suspension de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées peut être différée durant la période pendant laquelle le médicament est considéré comme essentiel. Cette période de différé ne doit pas excéder 24 mois à compter de la décision de la Commission. Si, durant cette période, le ou les États membres de l'UE considèrent qu'un médicament n'est plus essentiel, la suspension de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché s'appliquera. Pour ces médicaments considérés comme essentiels par le ou les États membres de l'UE, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent soumettre, dans les 12 mois qui suivent la décision de la Commission, une étude de bioéquivalence menée avec le médicament de référence dans l'UE/le médicament mentionné dans la littérature scientifique.

- c. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir une bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB) ne répondent pas aux critères nécessaires pour l'obtention d'une autorisation, car les éléments en faveur d'une autorisation de mise sur le marché sont inexacts et le rapport bénéfice/risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable en vertu de l'article 26 de la directive 2001/83/CE.
- d. La bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché listées à l'annexe IA.