

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Agenția Spaniolă pentru Medicamente și Dispozitive Medicale (AEMPS) a efectuat o inspecție la distanță cu privire la bunele practici clinice aplicate la instalațiile de bioechivalență (BE) din cadrul Synapse Labs Pvt. Ltd. (denumită în continuare Synapse), un organism de cercetare subcontractant (PCC) cu sediul în Majestic Plaza, S. No. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (India) și Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India).

Constatările raportate în timpul inspecției ridică îndoieli serioase cu privire la validitatea și fiabilitatea datelor din studiile BE (partea clinică și bioanalitică) efectuate la OCC. Inspecția a examinat studii din perioada 2009-2019 și sistemul de management al calității utilizat de Synapse în perioada 2009-2022. Au fost identificate cinci (5) constatări critice (CF) și o (1) constatare de mare importanță:

- OCC nu a reușit să demonstreze caracterul adecvat al sistemelor computerizate/sistemelor de bioanaliză și de gestionare a datelor pentru a asigura integritatea datelor bioanalitice și clinice. În general, până în 2023, OCC nu dispunea de măsuri și proceduri solide în materie de sisteme de management al calității și de control al integrității datelor generate (4 CF);
- au fost observate anomalii farmacocinetice semnificative în peste 20 de studii efectuate în perioada 2013-2018 (adică mai multe perechi de subiecți cu profiluri concentrație plasmatică – timp care se suprapun). Acest fapt, în absența unei alte justificări acceptabile, ar fi considerat coerent cu duplicarea profilului (1 CF);
- documentația sursă pentru cercetarea clinică și bioanalitică nu a fost stabilită în mod clar și neechivoc (1 constatare de mare importanță);
- OCC a confirmat majoritatea constatărilor identificate. Nu s-a raportat niciun dezacord major sau vreo eroare în practică. OCC nu a reușit să excludă posibilitatea unei declarații false intenționate cu privire la date, despre care se consideră, de asemenea, că ar putea compromite sistemul de management al calității al OCC și investigațiile efectuate de OCC în urma inspecției.

Având în vedere caracterul transversal și sistematic al constatărilor observate pe parcursul mai multor ani, în care sistemul de management al calității a fost, de asemenea, compromis, se consideră că acestea au un impact direct asupra conformității cu bunele practici clinice și asupra fiabilității datelor, ceea ce ar genera îndoieli serioase cu privire la acceptabilitatea datelor analitice, cât și a celor clinice generate de Synapse.

La 27 iunie 2023, Spania a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care au fost autorizate de statele membre pe baza studiilor efectuate în unitățile Synapse, precum și pentru procedurile în așteptare, și să emită o recomandare în care să precizeze dacă autorizațiile de punere pe piață în cauză ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Rezumat general al evaluării științifice

Gravitatea și amploarea constatărilor identificate în urma inspecției efectuate de AEMPS în noiembrie 2020 și 2022 în legătură cu datele generate la Synapse au indicat că sistemul de management al calității a fost compromis și a generat îndoieli serioase cu privire la validitatea și fiabilitatea datelor din studiile de BE (partea clinică și bioanalitică) efectuate la OCC.

Pentru a demonstra un raport beneficiu-risc pozitiv pentru medicamentele în cauză, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) și solicitanții de autorizații de punere pe piață pentru medicamentele vizate de această procedură au fost invitați să prezinte observații cu privire la impactul îngrijorărilor grave exprimate în legătură cu caracterul adecvat al sistemului de management al calității

și fiabilitatea generală a datelor generate la Synapse cu privire la autorizația (autorizațiile) de punere pe piață sau la cererea (cererile) depuse și să furnizeze dovezi ale bioechivalenței (de exemplu, studii de bioechivalență) cu medicamentul de referință autorizat în UE, utilizând date alternative.

Cererile pentru medicamente generice, adică cele depuse în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, trebuie să demonstreze bioechivalența. Stabilirea bioechivalenței are scopul de a demonstra echivalența calității biofarmaceutice între medicamentul generic și un medicament de referință, pentru a permite utilizarea testelor preclinice și a studiilor clinice asociate medicamentului de referință. Sunt acceptate numai medicamentele de referință autorizate în temeiul articolului 6 din directiva menționată și în conformitate cu dispozițiile articolului 8 din aceeași directivă.

În condițiile în care bioechivalența nu este stabilită, siguranța și eficacitatea nu pot fi extrapolate de la medicamentul de referință autorizat în UE la medicamentul generic, deoarece este posibil ca biodisponibilitatea substanței active între cele două medicamente să nu se încadreze în limite predefinite acceptabile. Aceste limite sunt stabilite pentru a asigura performanțe comparabile *in vivo*, și anume similaritatea în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Dacă biodisponibilitatea produsului generic este mai mare decât limita superioară predefinită, biodisponibilitatea medicamentului de referință poate determina o expunere mai ridicată a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, ceea ce poate duce la o creștere a incidenței sau a severității efectelor adverse. Dacă biodisponibilitatea produsului generic este mai mică decât limita inferioară predefinită, biodisponibilitatea medicamentului de referință poate determina o expunere mai redusă la substanța activă decât cea preconizată, ceea ce poate duce la o scădere a eficacității, la o întârziere sau chiar la o lipsă a efectului terapeutic.

În cererile pentru medicamente hibride în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE și pentru medicamentele în uz medical bine stabilit în temeiul articolului 10a din Directiva 2001/83/CE, necesitatea studiilor de bioechivalență se stabilește de la caz la caz. Totuși, atunci când a fost considerat esențial să se demonstreze echivalența cu un medicament de referință autorizat în UE sau cu medicamentul menționat în documentația științifică prezentată, pentru a permite realizarea unei legături între testele preclinice și studiile clinice asociate medicamentului de referință sau cu documentația științifică prezentată, se aplică aceleași principii. În absența unor date de încredere care să demonstreze bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE sau, în cazul medicamentelor în uz medical bine stabilit, cu medicamentul menționat în documentația științifică, raportul beneficiu-risc al produselor autorizate sau pentru care se solicită o autorizație de punere pe piață numai pe baza datelor generate la Synapse pentru a demonstra bioechivalența nu a putut fi considerat pozitiv, întrucât nu poate fi exclusă posibilitatea existenței unor probleme privind siguranța/tolerabilitatea sau eficacitatea.

CHMP nu poate exclude dincolo de orice îndoială posibilitatea ca încălcările critice ale bunelor practici clinice care au avut loc în unitate să fi afectat validitatea și fiabilitatea studiilor menționate și consideră că studiile nu pot fi folosite pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE. Deși este recunoscut faptul că este posibil ca auditurile sau inspecțiile efectuate în trecut la Synapse să fi avut rezultate pozitive, absența constatărilor nu garantează că datele nu au fost afectate, deoarece este posibil ca încălcările bunelor practici clinice să nu fi fost detectate chiar dacă erau prezente. Se consideră că constatările identificate în legătură cu datele generate la Synapse reflectă probleme mai ample privind adecvarea sistemului de management al calității și fiabilitatea generală a tuturor datelor generate la Synapse și că nu se poate utiliza nicio evaluare sau audit al datelor care nu prezintă încredere pentru a aborda motivele de îngrijorare. Prin urmare, se consideră că aceste argumente nu demonstrează fiabilitatea studiilor menționate.

În plus, CHMP consideră că absența identificării oricăror semnale de farmacovigilență nu oferă asigurări suficiente, deoarece nu s-a stabilit faptul că activitățile de farmacovigilență pot fi proiectate pentru a

detecta un astfel de semnal. Mai important, activitățile de farmacovigilență nu pot înlocui demonstrarea bioechivalenței.

Au fost prezentate rezultatele studiilor de bioechivalență cu medicamente de referință din afara UE. Medicamentele din afara UE nu corespund definiției „medicamentului de referință” prevăzută la articolul 10 alineatul (2) litera (a) din Directiva 2001/83/CE. Prin urmare, rezultatele obținute din studii de bioechivalență cu medicamente de referință din afara UE nu pot fi acceptate pentru demonstrarea bioechivalenței.

În concluzie, în absența demonstrării cu date de încredere a bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE sau, în ceea ce privește medicamentele în uz medical bine stabilit, în absența demonstrării modului în care datele care susțin medicamentul menționat în documentația științifică utilizată timp de cel puțin zece ani sunt relevante pentru produsul bine stabilit, cerințele de la articolul 10 sau 10a din Directiva 2001/83/CE nu pot fi considerate îndeplinite. Eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv.

Au fost prezentate date alternative de bioechivalență sau o justificare adecvată pentru bioderogările de la Sistemul de clasificare biofarmaceutică (BCS) pentru a demonstra bioechivalența:

- medicamentelor:
 - Nortriptilină: Comprimate filmate cu nortriptilină Alissa Healthcare Research Limited și Pharmafile Limited;
 - Sitagliptin: Anau, Sitagliptin PharOS, Sitagliptin Genericon, Sitagliptin +pharma, Sitagla, Sitagliptin Sandoz GmbH, Sitagliptin Sandoz, Sitagliptin Hexal, Sitagliptin GNR, Sitagliptin 1 A Pharma, Sitagliptina Sandoz Farmaceutica, Sitagliptin Evolugen; Sitagliptin DOC Generici;
 - Sitagliptin/metformin (numai 50/1 000 mg): Sipactimet, Sitagliptin/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 și
- cererile de autorizație de punere pe piață pentru Gitas și Condias (sitagliptin).

CHMP consideră că bioechivalența acestor medicamente a fost demonstrată și recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață menționate mai sus și concluzionează că, în ceea ce privește cererea de autorizație de punere pe piață, bioechivalența a fost demonstrată în raport cu medicamentul de referință autorizat în UE, utilizând date alternative.

Studiile alternative de bioechivalență efectuate la un alt OCC și nu studiile efectuate la Synapse au fost menționate ca dovezi esențiale pentru a demonstra bioechivalența Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd and Pharmavid s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited și a acidului ursodeoxicolic - Teva B.V, Teva UK Limited. CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd și Pharmavid s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited și pentru acidul ursodeoxicolic - Teva B.V, Teva UK Limited nu a fost afectat de îngrijorările legate de studiile efectuate de Synapse și a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață.

Niciunul dintre ceilalți deținători/solicitanți ai autorizațiilor de punere pe piață nu a prezentat dovezi care să demonstreze bioechivalența medicamentelor. În absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE sau în absența demonstrării modului în care datele care susțin medicamentul în raport cu medicamentul menționat în documentația științifică care demonstrează că substanța activă a medicamentului în cauză a fost utilizată timp de cel puțin zece ani sunt relevante pentru utilizarea medicală bine stabilită a medicamentului, cerințele de la articolul 10 sau 10a din Directiva 2001/83/CE nu pot fi considerate îndeplinite, eficacitatea și siguranța medicamentelor în cauză nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv. Prin urmare, CHMP consideră că toate cererile de autorizație de punere pe piață vizate, care nu sunt enumerate la paragraful de mai sus al acestui punct, nu îndeplinesc în prezent criteriile de autorizare și a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele vizate care nu sunt enumerate la paragraful de mai sus al acestui punct (cele care au făcut obiectul cererilor de autorizație de punere pe piață și al autorizațiilor de punere pe piață sunt enumerate în anexa IB).

Pentru autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a(le) unui medicament considerat esențial de către autoritățile naționale competente relevante, suspendarea poate fi amânată în statul (statele) membru (membre) al(e) UE relevant(e) pentru o perioadă care nu poate să depășească 24 de luni de la data deciziei Comisiei. Dacă, în această perioadă, statul (statele) membru (membre) al(e) UE consideră că un medicament încetează nu mai este esențial, se aplică suspendarea autorizației de punere pe piață în cauză. Pentru medicamentele considerate esențiale de statele membre ale UE, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență efectuat în raport cu medicamentul de referință autorizat în UE în termen de 12 luni de la data deciziei Comisiei. Un medicament autorizat dintre cele enumerate în anexa IB poate fi considerat esențial de către statul (statele) membru (membre) al(e) UE pe baza evaluării potențialei nevoi medicale nesatisfăcute, în funcție de disponibilitatea unor medicamente alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) al(e) UE respectiv(e) și, după caz, de natura bolii care urmează să fie tratată.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului CHMP în decembrie 2023, solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață grupul de societăți Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical și Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., grupul de societăți Pharos – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., grupul de societăți Aurobindo Pharma Limited și Remedica Ltd., dintre care unii reprezintă un număr de solicitanți/deținători ai autorizațiilor de punere pe piață, astfel cum sunt detaliate mai jos și în raportul de evaluare, au solicitat reexaminarea avizului CHMP privind sesizarea în temeiul articolului 31 pentru Synapse Labs Pvt. Ltd. în conformitate cu articolul 32 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele afectate care conțin abacavir/lamivudină, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabină/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapină, sitagliptin/metformin, sorafenib și sunitinib. Solicitanții și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat motive detaliate pentru reexaminarea recomandării CHMP la 15 ianuarie, 12 și 13 februarie 2024.

Dezbaterea CHMP privind motivele reexaminării

CHMP a analizat motivele detaliate astfel cum au fost prezentate de solicitanți și de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în cadrul acestei proceduri de reexaminare, precum și datele științifice care stau la baza acestor motive.

În ceea ce privește cele două afirmații bazate pe analizele datelor studiilor, CHMP a reiterat faptul că, având în vedere natura, gravitatea și amploarea constatărilor identificate în urma inspecției efectuate de AEMPS în noiembrie 2020 și 2022 în legătură cu datele generate la Synapse, sistemul de management al calității a fost considerat compromis și au rezultat îndoieli serioase cu privire la

validitatea și fiabilitatea datelor din studiile de BE (partea clinică și bioanalitică) efectuate la OCC. Într-adevăr, având în vedere incapacitatea sistemului de management al calității de a preveni și de a detecta apariția constatărilor, deficiențele din alte domenii ale studiilor clinice nu pot fi excluse. Prin urmare, CHMP nu poate exclude, dincolo de orice îndoială rezonabilă, posibilitatea ca încălcările critice ale bunelor practici clinice care au avut loc la unitatea respectivă să fi afectat validitatea și fiabilitatea studiilor menționate, iar argumentele prezentate nu demonstrează că studiile menționate pot fi invocate. Prin urmare, CHMP consideră că studiile nu pot fi invocate pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.

În ceea ce privește studiul alternativ de bioechivalență efectuat într-o unitate diferită pentru olanzapină și datele care susțin o indicație de bioderogare pentru sitagliptin/metformin, CHMP a remarcat că aceste date științifice nu au fost disponibile pentru evaluarea sa inițială și înainte de avizul său inițial și, ca atare, în conformitate cu articolul 62 alineatul (1) al cincilea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, nu a putut să le ia în considerare în reexaminare. În plus, în ceea ce privește olanzapina, nu s-a agreat cu deținătorul autorizației de punere pe piață că studiul efectuat la Synapse nu a fost esențial pentru demonstrarea bioechivalenței comprimatelor orodispersabile de olanzapină actuale cu forma polimorfă II a substanței active, deoarece nu s-a demonstrat că modificarea formei polimorfe nu a afectat disponibilitatea *in vivo* a produsului.

Deoarece nu a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE, eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv.

CHMP este de acord că, în mod similar cu Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd and Pharmevit s.r.o., raportul beneficiu-risc pentru Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) nu a fost afectat de îngrijorările legate de studiile efectuate de Synapse. Deși studiul în condiții postprandiale a fost realizat la Synapse, un studiu în stare de repaus alimentar a fost efectuat la un alt OCC și, în conformitate cu Ghidul de bioechivalență specific pentru produs publicat de EMA, un studiu în stare de repaus alimentar este suficient pentru a susține demonstrarea bioechivalenței. Acest lucru nu a fost luat în considerare pentru avizul inițial din cauza unei probleme tehnice. Avizul final este actualizat în consecință.

Pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a informațiilor prezentate în timpul procedurii inițiale de evaluare și a motivelor detaliate pentru reexaminare prezentate de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață/solicitanții identificați, CHMP:

1. a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Nibufar este pozitiv și recomandă menținerea autorizației de punere pe piață;
2. a confirmat concluziile sale anterioare, conform cărora bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE nu a fost demonstrată pentru celelalte medicamente/cereri de autorizație de punere pe piață care fac obiectul reexaminării și al căror raport beneficiu-risc este considerat nefavorabil. Prin urmare, CHMP și-a confirmat concluzia că următoarele cereri de autorizație de punere pe piață nu îndeplinesc criteriile de autorizare, în timp ce autorizațiile de punere pe piață pentru următoarele medicamente ar trebui suspendate:
 - Abacavir/lamivudină (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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 [deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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 (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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 (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited);
- Efavirenz/emtricitabină/tenofovir [deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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 [deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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. Solicitant: Sandoz Hungaria KFT];
- Lapatinib (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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);
- Olanzapină (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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. Solicitant: PharmConsul s.r.o.);
- Sitagliptin/metformin 50/850 mg (deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: +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 [deținătorii autorizațiilor de punere pe piață: 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. Solicitant: Sandoz A/S].

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât:

- CHMP a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE pentru autorizațiile de punere pe piață și cererile de autorizație de punere pe piață pentru medicamentele pentru care părțile clinice și/sau bioanalitice ale studiilor de bioechivalență au fost efectuate la Synapse, un organism de cercetare subcontractant (OCC) cu sediul în Kharadi, Pune, India, de la înființarea unității sub denumirea Synapse Labs Pvt. Ltd.
- CHMP a analizat datele și informațiile disponibile furnizate în scris de către solicitanți și deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și informațiile furnizate de Synapse. Synapse nu a furnizat nicio informație nouă care să modifice concluziile prezentate în notificare pentru această procedură.
- De asemenea, CHMP a analizat motivele pentru reexaminare prezentate în scris de către solicitanți/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.
- CHMP a concluzionat că, atât pentru autorizațiile de punere pe piață, cât și pentru cererile de autorizație de punere pe piață menționate în anexa IA, au existat alte date care au permis stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.
- Comitetul a concluzionat că informațiile care susțin autorizația de punere pe piață/cererea de autorizație de punere pe piață sunt incorecte și că raportul beneficiu-risc se consideră a fi nefavorabil pentru:
 - medicamente autorizate pentru care nu au fost prezentate date alternative sau justificări referitoare la bioechivalență, sau au fost prezentate, dar au fost considerate insuficiente de CHMP pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE sau, pentru medicamentele în uz medical bine stabilit, cu medicamentul menționat în documentația științifică (anexa IB);
 - cererile de autorizație de punere pe piață pentru care nu au fost prezentate date alternative sau justificări referitoare la bioechivalență, sau au fost prezentate, dar au fost considerate insuficiente de CHMP pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (Anexa IB).

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP concluzionează că:

- a. autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele pentru care a fost stabilită bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IA) trebuie menținute, deoarece raportul beneficiu-risc al acestor autorizații de punere pe piață este considerat favorabil;
- b. autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele pentru care nu au fost prezentate date sau justificări referitoare la bioechivalență sau în cazul cărora, deși au fost prezentate, CHMP a considerat aceste date insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE/medicamentul menționat în documentația științifică (anexa IB), trebuie suspendate deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte și, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al acestor autorizații de punere pe piață nu este considerat favorabil.

În vederea ridicării suspendării autorizațiilor de punere pe piață, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi conform cărora a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE, pe baza unor date relevante, în conformitate cu cerințele articolului 10 din Directiva 2001/83/CE (de exemplu, prin efectuarea unui studiu de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE)

sau, atunci când este cazul pentru medicamente în uz medical bine stabilit, a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul menționat în documentația științifică.

Unele dintre aceste medicamente autorizate pot fi considerate esențiale de către fiecare stat membru al UE în parte, pe baza evaluării potențialei nevoi medicale nesatisfăcute, în funcție de disponibilitatea unor medicamente alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) al(e) UE respectiv(e) și, după caz, de natura bolii care urmează să fie tratată. Atunci când, pe baza acestor criterii, autoritățile naționale competente din statele membre ale UE consideră că un medicament este esențial, suspendarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață vizată (vizate) poate fi amânată pentru o perioadă pe parcursul căreia medicamentul este considerat esențial. Această perioadă de amânare nu poate depăși 24 de luni de la data deciziei Comisiei. Dacă, pe parcursul acestei perioade, statul (statele) membru (membre) al(e) UE consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de punere pe piață în cauză. Pentru aceste medicamente considerate esențiale de statul (statele) membru (membre) al(e) UE, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE/medicamentul menționat în documentația științifică în termen de 12 luni de la data deciziei Comisiei.

- c. Cererile de autorizație de punere pe piață pentru care nu au fost prezentate date sau justificări referitoare la bioechivalență sau în cazul cărora, deși au fost prezentate, CHMP a considerat aceste date insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IB) nu îndeplinesc criteriile de autorizare, deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte și, în conformitate cu articolul 26 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al acestor autorizații de punere pe piață nu este considerat favorabil.
- d. Bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE a fost stabilită pentru cererile de autorizație de punere pe piață enumerate în anexa IA.