

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration-FDA) a récemment conclu que toutes les études cliniques et bioanalytiques menées par Synchron Research Services, un organisme de recherche sous contrat (CRO) situé à Ahmedabad, au Gujarat, en Inde, étaient «inacceptables en raison de problèmes d'intégrité des données», et que «les études doivent être de nouveau menées», au motif que les inspections et les analyses des données de l'étude indiquaient que la société était «responsable de la création de fausses données» et que toutes les études menées par cet organisme de recherche sous contrat étaient donc «inacceptables»¹. Plus concrètement, la recommandation de la FDA et des États-Unis se fonde sur l'association des éléments suivants:

- Résultat de l'inspection des bonnes pratiques cliniques menée par la FDA américaine (18-22 novembre 2019):
 - Le site n'a pas démontré que la méthode analytique utilisée dans une étude in vivo de biodisponibilité ou de bioéquivalence est précise et d'une sensibilité suffisante pour mesurer la concentration réelle du médicament actif dans l'organisme.
 - Des anomalies significatives des données pharmacocinétiques (PK) ont été observées dans le cadre de plusieurs études menées sur le site.
- Analyse des données de l'étude générées à Synchron (avant et après inspection des bonnes pratiques cliniques):
 - de multiples paires de sujets avec des profils de concentration temporelle qui se chevauchent;
 - des groupes distincts de sujets pour lesquels le rapport T/R pour la C_{max}, l'ASC_{0-t} ou l'ASC_{0-∞}, entre autres paramètres, est supérieur ou inférieur à 1 pour la plupart des sujets des sous-groupes; ou
 - les données de l'étude présentant les deux préoccupations susmentionnées.
- Absence de réponses CRO adéquates pour expliquer les données de l'étude et les observations.

Des préoccupations similaires ont été précédemment identifiées à la suite de deux inspections de l'UE en 2005 et 2009, qui, à l'époque, ont été traitées comme des cas isolés de non-conformité et les données des études concernées ont été rejetées.

Les informations et données disponibles soulèvent de graves préoccupations quant à la pertinence du système de gestion de la qualité et à la fiabilité globale des données générées au sein de Synchron et soumises à l'appui des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans les États membres de l'UE.

Entre le 11 et le 14 janvier 2022, la Belgique, le Danemark, la Finlande, les Pays-Bas et la Suède ont donc lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et ont demandé au Comité des médicaments à usage humain d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments qui ont été autorisés par les États membres de l'UE sur la base d'essais pertinents réalisés sur les sites des services de recherche de Synchron, ainsi que pour les procédures en cours, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Dans les demandes d'autorisation des médicaments génériques au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, le concept de bioéquivalence est fondamental. Établir la bioéquivalence a

¹ De plus amples informations sur l'action de la FDA, y compris les lettres envoyées à Synchron, sont disponibles sur le [site web de la FDA](#).

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.

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 entre les deux médicaments peut être située en dehors des limites acceptables prédéfinies. 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 davantage exposés à la substance active que ce qui était prévu, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du générique est inférieure à la limite minimale prédéfinie, à savoir la biodisponibilité de celle du médicament de référence, il pourrait en résulter une exposition inférieure à celle prévue des patients au principe actif, entraînant une diminution potentielle de l'efficacité, un retard voire une absence d'efficacité thérapeutique.

Dans les demandes concernant des médicaments hybrides au titre de l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE et des médicaments bien établis utilisés au titre de l'article 10 bis de la directive 2001/83/CE, la nécessité de mener des études de bioéquivalence est déterminée au cas par cas. Toutefois, lorsqu'il était fondamental de démontrer l'équivalence avec un médicament de référence ou avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique soumise afin de permettre la mise en relation des essais précliniques et cliniques associés au médicament de référence ou à la littérature scientifique soumise, les mêmes principes s'appliquent.

La gravité et l'étendue des résultats identifiés en ce qui concerne les données générées par Synchron ont soulevé de sérieuses inquiétudes quant à la pertinence du système de gestion de la qualité et à la fiabilité globale des données générées au sein de Synchron et soumises pour étayer les demandes d'autorisation de mise sur le marché dans les États membres de l'UE.

En l'absence de données fiables démontrant la bioéquivalence avec un médicament de référence dans l'UE ou, le cas échéant, avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique démontrant que le principe actif du médicament concerné a été utilisé dans un usage médical bien établi, le rapport bénéfice/risque des médicaments autorisés ou pour lesquels une autorisation de mise sur le marché a été déposée sur la base uniquement des données générées par les services de recherche de Synchron pour démontrer la bioéquivalence ne pourrait pas être considéré comme positif, étant donné que la possibilité de problèmes de sécurité/tolérance ou d'efficacité ne peut être exclue.

Bien qu'il soit reconnu que des audits ou des inspections réalisés par le passé au sein des locaux de Synchron Research Services, en Inde, aient pu avoir des résultats positifs, les résultats identifiés en ce qui concerne les données générées par Synchron sont considérés comme reflétant des problèmes plus larges concernant la pertinence du système de gestion de la qualité et la fiabilité globale de toutes les données générées chez Synchron et aucun examen ou audit de données non fiables ne peut être utilisé pour répondre aux préoccupations. En effet, bien que les résultats concernent la partie bioanalytique des études, compte tenu de l'incapacité du système de gestion de la qualité à prévenir et détecter leurs occurrences, des défaillances dans d'autres domaines des essais (y compris les parties cliniques) ne peuvent être exclues. Il convient également de noter que l'équipe dirigeante encadre à la fois les activités cliniques et bioanalytiques. En raison de leur nature, ces problèmes sont soit difficiles à identifier, soit impossibles à détecter lors d'une inspection. Il convient de prendre en considération le fait que toute autre inspection effectuée sur le site ne fournirait pas suffisamment d'assurances, étant donné qu'il est possible qu'elle n'ait pas détecté de violations graves des bonnes pratiques cliniques, même si elles étaient présentes. Compte tenu du fait que les préoccupations soulevées par la FDA,

associées aux observations lors des précédentes inspections du site de l'UE (inspections de 2005 et 2009, qui ont conduit au rejet des études concernées), indiquent un problème de système CRO plutôt que des constatations/cas isolés, une période de risque n'a pas pu être définie. Par conséquent, il est considéré que ces arguments ne démontrent pas que lesdites études peuvent être invoquées. De plus, le Comité des médicaments à usage humain est d'avis que l'absence d'identification de tout signal de pharmacovigilance n'apporte pas d'assurance suffisante parce qu'il n'est pas établi que les activités de pharmacovigilance soient conçues pour pouvoir détecter un tel signal. Le CHMP ne peut pas exclure hors de tout doute raisonnable la possibilité que les violations critiques des BPC sur le site ont affecté lesdites études; il est d'avis que les études ne peuvent pas être invoquées pour établir la bioéquivalence par rapport au médicament de référence dans l'UE.

Des données alternatives ont été soumises pour démontrer la bioéquivalence d'Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiansan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracétamol Mylan, Tramadol/Paracétamol EG, Tramadol/Paracétamol Stada, Tramylpa, Xymel et Tramadol/Paracétamol Alter avec un médicament de référence de l'UE. Après avoir évalué l'étude alternative, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché pour Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracétamol Mylan, Tramadol/Paracétamol EG, Tramadol/Paracétamol Stada, Tramylpa, Xymel et Tramadol/Paracétamol Alter, et conclut que, en ce qui concerne la demande d'autorisation de mise sur le marché de Tiansan, la bioéquivalence a été démontrée par rapport au médicament de référence de l'UE à l'aide de données alternatives.

Des études de bioéquivalence alternatives ont été désignées comme étant les preuves pivots pour démontrer la bioéquivalence d'Amlodipin Jubilant, d'Azithromycine Heumann, de Dorzolamid Heumann, de Zormid, de Rozemib, d'Aurozeb et de Torasemida Stada, et de la demande d'autorisation de mise sur le marché en cours pour Arrox plus et rosuvastatina/ezetimiba Alter en tant que médicament de référence dans l'UE, et non des études réalisées par Synchron. Après évaluation des informations fournies, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque d'Amlodipin Jubilant, d'Azithromycine Heumann, de Dorzolamid Heumann, de Zormid, de Rozemib, d'Aurozeb et de Torasemida Stada n'était pas affecté par les préoccupations liées aux études réalisées par Synchron et a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché. De même, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque d'Hydrokortison Orifarm n'était pas affecté par les préoccupations liées aux études réalisées par Synchron et a recommandé le maintien de l'autorisation de mise sur le marché. Après avoir évalué les informations fournies, le CHMP a également conclu que le rapport bénéfice/risque d'Arrox plus et de rosuvastatina/ezetimiba Alter n'était pas affecté par les préoccupations liées aux études réalisées par Synchron et a recommandé que l'évaluation de cette demande puisse se poursuivre au niveau national.

Les résultats des études de bioéquivalence menées en dehors de l'UE avec des produits de référence non européens ont été fournis. Selon l'article 10 de la directive 2001/83/CE, la bioéquivalence doit être établie par rapport à un médicament de référence dans l'UE. Les résultats d'études de bioéquivalence utilisant des médicaments de référence de pays tiers ne peuvent donc pas être acceptés pour démontrer ladite bioéquivalence.

En l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, ou en l'absence de démonstration que le principe actif du médicament a été à usage médical bien établi, les exigences de l'article 10 ou 10 a de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies, l'efficacité et la sécurité des médicaments concernés 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 précédent de cette section ne remplissent pas actuellement 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 précédent de 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).

Le comité recommande que ces autorisations de mise sur le marché (annexe IB) soient suspendues, à moins que le médicament ne soit considéré comme «critique» par les autorités nationales compétentes concernées.

Pour la ou les autorisations de mise sur le marché d'un médicament considéré comme critique, la suspension peut être différée dans le ou les États membres de l'UE concernés pendant une période qui ne pourra pas dépasser 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 critique, la suspension de l'autorisation de mise sur le marché s'appliquera. Pour les médicaments considérés comme critiques 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 suivant la décision de la commission. Un médicament autorisé listé dans l'annexe IB peut être considéré comme critique par le ou les États membres de l'UE d'après l'évaluation du besoin médical non satisfait potentiel, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs acceptables dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, selon le cas, la nature de la maladie à traiter.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP en mai 2022, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva et Ratiopharm ont demandé un réexamen de l'avis du CHMP sur la saisine au titre de l'article 31 pour Synchron Research Services, conformément à l'article 32, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE, pour leurs produits concernés contenant du torasémide (à savoir Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ et Torasemide Teva Italia). Les motifs détaillés du réexamen de la recommandation du CHMP ont été soumis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché le 18 juillet 2022.

Discussion du CHMP sur les motifs de réexamen

Le CHMP a tenu compte des motifs détaillés soumis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de cette procédure de réexamen et des données scientifiques qui les sous-tendent.

Le CHMP a répété que les résultats identifiés en ce qui concerne les données générées au sein de Synchron reflètent des problèmes généraux concernant la pertinence du système de gestion de la qualité et la fiabilité globale de toutes les données générées au sein de Synchron. Le CHMP répète qu'il ne peut exclure hors de tout doute raisonnable la possibilité que les violations critiques des BPC sur le site ont affecté lesdites études; il est d'avis que les études ne peuvent pas être invoquées pour établir la bioéquivalence par rapport au médicament de référence dans l'UE. En outre, le CHMP a réitéré son avis selon lequel l'absence d'identification de tout signal de pharmacovigilance ne fournit pas une garantie suffisante pour conclure à un rapport bénéfice/risque positif en l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, car il n'est pas établi que les activités de pharmacovigilance peuvent être conçues pour détecter un tel signal.

Le CHMP a considéré que la justification scientifique fournie pour l'absence de nouvelle analyse de l'échantillon (ISR) était fondée sur les éléments suivants:

- La rétroconversion métabolique n'est pas un problème pour le torasémide car les métabolites du torasémide semblent stables et la rétroconversion en parent pendant le stockage est peu probable, même s'ils sont présents. De plus, en raison d'une différence de poids moléculaire, dans le cas où les métabolites sont élués en même temps que le médicament parent, cela n'interférerait pas avec la détection du torasémide par le détecteur de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). Pour la même raison, le co-médicament avec l'ibuprofène n'aurait pas influencé les résultats, car il a un poids moléculaire différent. En outre, les données sur la stabilité à long terme n'ont pas indiqué de problème avec une éventuelle rétroconversion. Le CHMP a estimé que la méthode bioanalytique était suffisamment sensible pour pouvoir détecter l'analyte et sa norme interne sans interférence.
- Des données acceptables sur les analyses répétées (basées sur l'analyse des échantillons de contrôle de la qualité) sont disponibles.
- La comparaison des données pharmacocinétiques obtenues lors de l'étude B034601 avec les données de la littérature a montré qu'elles étaient comparables.
- L'IC à 90 % observé dans le cadre de l'étude B034601 se situe bien dans les limites de 80 à 125% et, par conséquent, la probabilité d'un résultat faux positif dû à des problèmes d'ISR est faible.

Par conséquent, bien qu'aucune donnée d'ISR ne soit disponible en utilisant la même méthode de bioanalyse dans le même laboratoire, les données fournies étayaient la validité de la méthode d'analyse et un résultat faussement positif de cette étude de bioéquivalence est considéré comme peu probable. Le CHMP a estimé que l'absence de données d'ISR était suffisamment justifiée, conformément au point 1.3 des questions et réponses de l'Agence européenne des médicaments sur la pharmacologie clinique et la pharmacocinétique.

En outre, l'exactitude et la précision à l'intérieur d'une même série et entre deux séries ont été testées sur des concentrations d'échantillons de contrôle de la qualité du torasémide à 25, 250, 2500 et 6 000 ng/ml pendant la validation. En principe, pour la concentration élevée de QC nouvellement ajoutée (à savoir 6 000 ng/ml), la stabilité aurait dû être démontrée. Cependant, les données obtenues à 25, 250 et 2 500 ng/ml sont considérées comme suffisantes pour étayer la conclusion sur la stabilité.

L'effet de matrice a été évalué à l'aide de matrices de 4 lots/donneurs différents. Bien que le facteur de matrice normalisé de la norme interne n'ait pas été appliqué, la nouvelle ligne directrice M10 de la Conférence internationale sur l'harmonisation concernant la validation de la méthode bioanalytique (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) n'inclut pas cette exigence. Par conséquent, le CHMP a convenu que l'effet de matrice a été suffisamment évalué.

La sélectivité a été considérée comme démontrée dans des échantillons de plasma traité provenant de 6 sources différentes, conformément aux exigences de la directive de l'EMA relative à la validation de la méthode bioanalytique. Les échantillons hémolysés et/ou les échantillons de lipémie n'ont pas été évalués, mais ce n'est pas une exigence dans ce cas.

Des échantillons de sujets ont été obtenus dans des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant. Le même plasma humain utilisé pour l'EDTA a été utilisé à la fois pour l'analyse des échantillons de l'étude et pour la validation de la méthode. Par conséquent, bien qu'il soit noté que la contre-ion n'était pas mentionnée (par exemple, K2 ou K3), le CHMP a estimé que, d'un point de vue analytique, il est très peu probable que l'utilisation de K2 au lieu de K3-EDTA (ou vice versa) ait une incidence sur l'exactitude et la précision, ou sur la stabilité du torasémide et, par conséquent, aucun essai supplémentaire de contrôle de la matrice-anticoagulant n'a été jugé nécessaire.

Le CHMP a noté que les expériences de stabilité suivantes ont été réalisées: stabilité à température ambiante, stabilité en cours de processus et stabilité pendant le stockage des échantillons extraits au réfrigérateur. Les résultats ont montré que le torasémide était stable pendant au moins quarante-huit (48) heures pendant le traitement de l'échantillon à température ambiante et que, par conséquent, il peut être extrapolé que la stabilité reste à des températures plus froides. Les résultats ont également montré que le torasémide était stable pendant au moins quarante-huit (48) heures pendant la conservation au réfrigérateur. Sur la base de cette expérience, la stabilité de l'auto-échantillonneur est considérée comme démontrée (même température que dans le réfrigérateur). L'expérience de stabilité de la solution de travail n'a pas été menée. Toutefois, une solution de travail préparée a été utilisée pour l'enrichissement des échantillons d'étalonnage et de contrôle de la qualité.

Dans l'ensemble, le CHMP a conclu que la méthode analytique de l'étude B034601 est suffisamment sensible et précise pour l'analyse du torasémide dans le plasma.

Le CHMP a noté que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de Torasemid AL et Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH et Stadadinfar GmbH, respectivement) avaient également fait référence à l'étude B034601 en tant que preuves alternatives de bioéquivalence. Compte tenu de ce qui précède, les considérations ci-dessus relatives à l'étude B034601 s'appliquent également à ces autorisations de mise sur le marché.

Le CHMP a en outre noté qu'au moment de l'autorisation initiale de ces médicaments, la réalisation d'une autre étude de bioéquivalence pour le dosage à 5 mg avait été suspendue, sur la base du lot de 10 mg utilisé dans l'étude Synchron. Le même lot de 10 mg a été utilisé dans l'étude de Synchron et dans l'étude B034601; par conséquent, les résultats de cette dernière étude peuvent être extrapolés pour la concentration de 5 mg.

En conclusion, après avoir évalué l'étude alternative B034601, le CHMP a considéré qu'elle étaye la bioéquivalence des produits contenant du torasémide Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL et Torasemid STADA avec le médicament de référence dans l'UE ou, pour les produits à usage bien établi, avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique.

Le CHMP a également pris note des autres motifs de réexamen soumis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et résumés aux points 1 et 3 de la rubrique ci-dessus. Toutefois, compte tenu de leur nature non scientifique et de la conclusion ci-dessus, ceux-ci ne sont plus pertinents et ne sont donc pas abordés ici.

Sur la base de l'ensemble des données disponibles, y compris les informations soumises au cours de la procédure d'évaluation initiale et les motifs détaillés de réexamen présentés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché pour Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL et Torasemid STADA.

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 Synchron Research Services, un organisme de recherche sous contrat (ORC) situé à Ahmedabad, au Gujarat, en Inde, depuis la mise en place du site sous le nom de Synchron Research Services.

- Le CHMP a examiné les données et les informations disponibles fournies par écrit et dans une explication orale par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et les demandeurs, ainsi que les informations fournies par Synchron Research Services. Le CHMP a estimé que Synchron Research Services n'avait fourni aucune nouvelle information qui aurait modifié les conclusions exposées dans les notifications relatives à cette procédure.
- Le CHMP a également examiné les motifs de réexamen soumis par écrit par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché.
- Le CHMP a conclu que, pour les autorisations de mise sur le marché et les demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées à l'annexe IA, il existait des données alternatives pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, ou pour démontrer que le principe actif du médicament a été utilisé à des fins médicales bien établies.
- Le Comité a conclu que les éléments soutenant 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 des données de bioéquivalence alternatives ou une justification ont été soumises mais ont été considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, ou, pour les produits à usage bien établi, avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique, ou pour lesquels aucune donnée de bioéquivalence alternative ou justification n'a été soumise (annexe IB);
 - les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles aucune donnée de bioéquivalence alternative ou justification n'a été soumise (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 pour lesquels la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie ou pour lesquels il a été démontré que la substance active du médicament a été utilisée à des fins thérapeutiques bien établies (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. La bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie pour Tiansan et peut continuer à être évaluée par les autorités nationales compétentes pertinentes pour Arrox plus et rosuvastatina/ezetimiba Alter énumérées à l'annexe IA.
- c. Les autorisations de mise sur le marché pour les 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 à l'appui des autorisations de mise sur le marché sont incorrectes et que le rapport bénéfice/risque de ces autorisations de mise sur le marché est 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 de l'autorisation de mise sur le marché doivent fournir des preuves démontrant 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/EC (par exemple, une étude de bioéquivalence menée avec le

médicament de référence dans l'UE) ou, le cas échéant pour des produits à usage bien établi, que la bioéquivalence avec le médicament mentionné dans la littérature scientifique a été démontrée.

Certains de ces médicaments autorisés peuvent être considérés comme critiques par les États membres de l'UE individuels sur la base de l'évaluation des besoins médicaux non satisfaits potentiels, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs appropriés dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, le cas échéant, la nature de la maladie à traiter. Lorsque, sur la base de ces critères, les autorités nationales compétentes concernées des États membres de l'UE considèrent qu'un médicament est critique, 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 critique. 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 critique, la suspension de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché s'appliquera. Pour ces médicaments considérés comme critiques par le ou les États membres de l'UE, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent soumettre une étude de bioéquivalence menée avec le médicament de référence dans l'UE/le médicament mentionné dans la littérature scientifique dans les 12 mois qui suivent la décision de la Commission.

- d. 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 la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB) ne satisfont pas aux critères d'autorisation, car les éléments soutenant les autorisations de mise sur le marché sont incorrects 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.