

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Para um medicamento com autorização de introdução no mercado ou com pedido de autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE é requerida a demonstração da bioequivalência (BE) para a conclusão de que a eficácia e segurança são semelhantes às do medicamento de referência.

A Micro Therapeutic Research Labs Ltd é uma organização de investigação contratada (CRO) que realiza as partes analítica e clínica de estudos de bioequivalência, alguns dos quais foram utilizados para justificar pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos na UE.

Na sequência de inspeções para verificar a conformidade com as Boas Práticas Clínicas (BPC) pelo Austrian Federal Office for Safety in Healthcare (BASG) e pelo Health Care Inspectorate of the Netherlands (IGZ) foram identificados aspetos críticos, em fevereiro de 2016, na Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, em Chennai, Índia.

Adicionalmente, foi inspecionado um estudo realizado no local da Micro Therapeutic Research Labs Pvt. Ltd, em Coimbatore. Ambos os locais, em Chennai e em Coimbatore, seguiam as mesmas normas.

Face aos resultados críticos das inspeções e à necessidade de proteger a saúde pública na UE, vários Estados-Membros consideraram que é do interesse da União remeter o assunto para o CHMP e solicitar que avalie o impacto dos resultados supracitados no perfil benefício-risco dos medicamentos que foram autorizados pelos Estados-Membros com base em ensaios relevantes efetuados nesses locais entre junho de 2012 e junho de 2016 e também na dos pedidos de autorização de introdução no mercado (pedidos de AIM) pendentes que incluem esses estudos.

Em particular, foi solicitado ao CHMP que desse o seu parecer nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente a se as autorizações de introdução no mercado destes medicamentos devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e ainda se os pedidos de autorização de introdução no mercado devem ser autorizados.

### **Resumo da avaliação científica**

Os resultados das inspeções austríaca e neerlandesa levantam preocupações sérias relativamente à adequabilidade do sistema de gestão da qualidade em vigor nas unidades da Micro Therapeutics Research LTd, na Índia. Os dados dos estudos de bioequivalência submetidos às autoridades competentes para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos com o seu originador são considerados não fiáveis. Por conseguinte, para esses medicamentos, a bioequivalência não está estabelecida.

Tendo por base os dados submetidos durante o procedimento, os medicamentos Tadalafil Mylan 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg; Paracetamol DAWA comprimidos revestidos a película 1000 mg; Memantine Pharmascope 10 mg e 20 mg; Memantine DAWA 10 mg e 20 mg; Morysa 10 mg e 20 mg – SVUS Pharma a.s.; Bendroflumetiazid Alternova comprimidos 2,5 mg e 5 mg; o CHMP concluiu que a bioequivalência foi demonstrada relativamente ao medicamento de referência da UE e recomendou a manutenção destas autorizações de introdução no mercado. Para os pedidos de autorização de introdução no mercado de Hydrokortison Alternova (Orifarm) e Hydrokortison BBS, o CHMP concluiu que o(s) Estado(s)-Membro(s) terá(ão) de considerar se a ligação do medicamento proposto aos medicamentos descritos na literatura, em conformidade com o Anexo I da Diretiva 2001/83/CE, está suficientemente estabelecida, uma vez que os pedidos de autorização de introdução no mercado estão ao abrigo do artigo 10.º-A da Diretiva 2001/83/CE («Uso bem estabelecido»).

Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, não é possível considerar satisfeitos os requisitos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não é

possível estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos em causa e, portanto, o perfil benefício-risco destes medicamentos não pode ser considerada positivo. Por conseguinte, o CHMP recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado de todos os medicamentos remanescentes afetados por este procedimento de consulta, pois a bioequivalência relativamente aos medicamentos de referência da UE não foi demonstrada.

Além disso, o Comité recomenda a suspensão dessas autorizações de introdução no mercado a menos que o medicamento seja considerado crítico pelas autoridades competentes nacionais relevantes.

Um medicamento autorizado poderá ser considerado crítico pelos Estados-Membros da UE com base na avaliação da potencial necessidade médica não satisfeita, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados nos Estados-Membros da UE em causa e, conforme apropriado, a natureza da doença a ser tratada.

Relativamente às autorizações de introdução no mercado de um medicamento considerado crítico, a suspensão poderá ser adiada nos Estados-Membros da UE relevantes por um período que não deverá exceder vinte e quatro (24) meses a partir da data da Decisão da Comissão. Se, durante esse período, o(s) Estado(s)-Membro(s) da UE considerar(em) que um medicamento já não é crítico, a suspensão da autorização de introdução no mercado em causa é aplicável.

Para todos os outros pedidos de autorização de introdução no mercado sujeitos a este procedimento de consulta, o CHMP considera que os requerentes não apresentaram informação que permita estabelecer a bioequivalência com o medicamento de referência da UE, pelo que os pedidos de autorização de introdução no mercado não preenchem atualmente os critérios de autorização.

## **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que:

- O Comité considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para as autorizações de introdução no mercado e para os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos para os quais as partes clínica e/ou bioanalítica dos estudos de bioequivalência foram efetuadas na Micro Therapeutic Research Labs Limited durante o período entre junho de 2012 e junho de 2016;
- O Comité reviu todos os dados disponíveis e toda a informação fornecida pelos titulares das AIM/requerentes, bem como a informação fornecida pela Micro Therapeutic Research Labs Limited;
- O Comité concluiu que os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado e os pedidos de autorização de introdução no mercado estão incorretos e que o perfil benefício-risco não é considerado favorável para:
  - Os medicamentos autorizados para os quais foram apresentados dados alternativos de bioequivalência ou uma justificação, mas que foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE;
  - Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais não foram apresentados dados alternativos de bioequivalência ou uma justificação.
- O Comité concluiu que, para as autorizações de introdução no mercado e para os pedidos de autorização de introdução no mercado em que existiam dados alternativos para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, o perfil benefício-risco foi considerado favorável.

Por conseguinte, em conformidade com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP conclui que:

- a. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais os dados de bioequivalência ou uma justificação não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE devem ser suspensas, uma vez que os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e o perfil benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado não é considerado favorável nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

Alguns destes medicamentos autorizados poderão ser considerados críticos pelos Estados-Membros individuais da UE com base na avaliação da potencial necessidade médica não satisfeita, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) Estado(s)-Membro(s) da UE em causa e, conforme apropriado, a natureza da doença a ser tratada. Nos casos em que, com base nestes critérios, as autoridades competentes nacionais relevantes dos Estados-Membros da UE considerem que um medicamento é crítico, a suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado em causa poderá ser adiada durante o período em que o medicamento seja considerado crítico. Este período de adiamento não deve ser superior a vinte e quatro meses a partir da data da Decisão da Comissão. Se, durante esse período, o(s) Estado(s)-Membro(s) da UE considerar(em) que um medicamento já não é crítico, a suspensão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado em causa é aplicável. Para esses medicamentos considerados críticos pelo(s) Estado(s)-Membro(s) da UE, os titulares das autorizações de introdução no mercado devem submeter um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao medicamento de referência da UE, num prazo de 12 meses após a Decisão da Comissão.

Para que a suspensão das autorizações de introdução no mercado seja levantada, os titulares de AIM devem demonstrar bioequivalência relativamente a um medicamento de referência válido na UE, tendo por base dados relevantes, em conformidade com os requisitos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE (p. ex., um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao medicamento de referência da UE).

- b. Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais os dados de bioequivalência ou uma justificação não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE não satisfazem os critérios de autorização, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e o perfil benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado não é considerado favorável nos termos do artigo 26.º da Diretiva 2001/83/CE.
- c. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE devem ser mantidas, já que o perfil benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado é considerado favorável.
- d. Foi estabelecida a bioequivalência relativamente a um medicamento de referência válido na UE para os pedidos de autorização de introdução no mercado indicados no Anexo IA do parecer do CHMP.