

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

L'Agenzia spagnola per i medicinali e i dispositivi medici (AEMPS) ha condotto un'ispezione GCP a distanza delle strutture coinvolte negli studi di bioequivalenza (BE) di Synapse Labs Pvt. Ltd. (di seguito denominata Synapse), un'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) con sede in Majestic Plaza, S. n. 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (India) e Krushna Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, India).

Le risultanze comunicate durante l'ispezione sollevano seri dubbi sulla validità e sull'affidabilità dei dati degli studi di BE (parte clinica e bioanalitica) condotti presso la CRO. L'ispezione ha esaminato gli studi condotti nel periodo 2009-2019 e il sistema di gestione della qualità (QMS) di Synapse nel periodo 2009-2022. Sono state individuate cinque (5) risultanze critiche (CF) e una (1) risultanza di primaria importanza:

- la CRO non è stata in grado di dimostrare l'adeguatezza dei sistemi computerizzati/metodi bioanalitici e della gestione dei dati per garantire l'integrità dei dati bioanalitici e clinici. Nel complesso, fino al 2023 la CRO non disponeva di solide misure, procedure e controlli a livello di QMS sull'integrità dei dati generati (4 CF);
- sono state osservate significative anomalie farmacocinetiche in oltre 20 studi condotti dal 2013 al 2018 (ossia più coppie di soggetti con profili di concentrazione plasmatica - tempo sovrapponibili). Questo dato, in assenza di altre giustificazioni accettabili, sarebbe considerato compatibile con la duplicazione dei profili (1 FC);
- la documentazione fonte per la ricerca clinica e bioanalitica non è stata accertata in modo chiaro e inequivocabile (1 risultanza di primaria importanza);
- la CRO ha riconosciuto la maggior parte delle risultanze individuate. Non sono stati segnalati gravi disaccordi o errori materiali. La CRO non ha escluso un'eventuale dichiarazione falsa intenzionale dei dati, che si ritiene possa compromettere anche il QMS della CRO e le indagini condotte da quest'ultima a seguito dell'ispezione.

Data la natura trasversale e sistematica dei risultati osservati nel corso di diversi anni, in cui è stata compromessa anche la QMS, si ritiene che questi abbiano un impatto diretto sulla conformità alla buona prassi clinica e sull'affidabilità dei dati, il che solleverebbe seri dubbi sull'accettabilità dei dati analitici e clinici generati da Synapse.

Il 27 giugno 2023 la Spagna ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e ha chiesto al CHMP di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali che sono stati autorizzati dagli Stati membri sulla base delle sperimentazioni eseguite presso le strutture di Synapse e per le procedure pendenti, nonché di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate.

Sintesi generale della valutazione scientifica

La gravità e la portata delle risultanze individuate a seguito dell'ispezione effettuata dall'AEMPS nel novembre 2020 e 2022 in relazione ai dati generati presso Synapse hanno evidenziato la compromissione del sistema di gestione della qualità e hanno sollevato seri dubbi circa la validità e l'affidabilità dei dati degli studi di BE (parte clinica e bioanalitica) condotti presso la CRO.

Al fine di dimostrare un rapporto rischi/benefici positivo dei medicinali in questione, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e i richiedenti dei prodotti interessati dalla presente procedura sono stati invitati a formulare osservazioni sull'impatto delle gravi preoccupazioni sollevate in relazione all'adeguatezza del sistema di gestione della qualità e all'affidabilità complessiva dei dati

generati presso Synapse sulle loro autorizzazioni o domande all'immissione in commercio e a fornire prove di bioequivalenza (ad esempio sperimentazioni di bioequivalenza) con il medicinale di riferimento dell'UE utilizzando dati alternativi.

Per dimostrare la bioequivalenza sono necessarie domande relative ai medicinali generici, ossia ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE. L'accertamento di una bioequivalenza ha l'obiettivo di dimostrare l'equivalenza della qualità biofarmaceutica tra il medicinale generico e un medicinale di riferimento al fine di consentire un collegamento tra prove precliniche e sperimentazioni cliniche associate al medicinale di riferimento. Sono ammessi solo i medicinali di riferimento autorizzati ai sensi dell'articolo 6 di detta direttiva e conformemente alle disposizioni dell'articolo 8 della medesima.

Se non è accertata detta bioequivalenza non è possibile estrapolare dati a conferma della sicurezza e dell'efficacia dal medicinale di riferimento dell'UE al medicinale generico, poiché la biodisponibilità del principio attivo nei due medicinali potrebbe non rientrare nei limiti predefiniti accettabili. Tali limiti sono fissati in modo da garantire prestazioni *in vivo* comparabili, ossia similarità in termini di sicurezza ed efficacia. Se la biodisponibilità del prodotto generico è superiore al limite superiore predefinito, la biodisponibilità del medicinale di riferimento può comportare un'esposizione dei pazienti al principio attivo superiore a quella prevista, con potenziale aumento dell'incidenza o della gravità degli effetti avversi. Se la biodisponibilità del prodotto generico è inferiore al limite inferiore predefinito, la biodisponibilità del medicinale di riferimento può comportare un'esposizione al principio attivo inferiore a quella prevista, con potenziale riduzione dell'efficacia, ritardo o addirittura assenza di effetto terapeutico.

Nelle domande relative ai medicinali ibridi, ossia ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE, e ai medicinali di uso consolidato, ossia ai sensi dell'articolo 10 *bis* della direttiva 2001/83/CE, la necessità di studi di bioequivalenza è determinata caso per caso. Tuttavia, laddove fosse ritenuto fondamentale dimostrare l'equivalenza con un medicinale di riferimento dell'UE o con il medicinale citato nella letteratura scientifica presentata, al fine di consentire un collegamento tra prove precliniche e sperimentazioni cliniche associate al medicinale di riferimento o alla letteratura scientifica presentata, si applicano gli stessi principi. In assenza di dati affidabili che dimostrino la bioequivalenza a un medicinale di riferimento dell'UE o, per i medicinali di uso consolidato, al medicinale citato nella letteratura scientifica, il rapporto rischi/benefici dei medicinali autorizzati o che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio basata solo sui dati generati presso Synapse per dimostrare la bioequivalenza non poteva essere considerato positivo, in quanto non si può escludere la possibilità che siano presenti problemi di sicurezza/tollerabilità o di efficacia.

Il CHMP non può escludere al di là di ogni ragionevole dubbio che violazioni critiche della buona prassi clinica nel sito abbiano inciso sulla validità e sull'affidabilità dei suddetti studi ed è del parere che non si possa fare affidamento su tali studi ai fini della determinazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE. Sebbene si riconosca che gli audit o le ispezioni effettuati in passato presso Synapse possano aver avuto esiti positivi, l'assenza di risultanze non garantisce che i dati non siano stati influenzati, poiché le violazioni della buona prassi clinica potrebbero non essere state rilevate, anche se presenti. Si ritiene che i risultati relativi ai dati generati presso Synapse rispecchino problemi più ampi riguardanti l'idoneità del sistema di gestione della qualità e l'affidabilità complessiva di tutti i dati generati presso Synapse e che non ci si possa avvalere di revisioni o audit di dati inaffidabili per risolvere i dubbi esistenti. Si ritiene, pertanto, che tali argomentazioni non dimostrino che si possa fare affidamento sui suddetti studi.

Inoltre, il CHMP ritiene che la mancata individuazione di segnali di farmacovigilanza non fornisca una garanzia sufficiente, poiché non è accertato che le attività di farmacovigilanza possano essere

concepito per rilevare tali segnali. Ma, soprattutto, le attività di farmacovigilanza non possono sostituire la dimostrazione di bioequivalenza.

Sono stati forniti i risultati di studi di bioequivalenza relativi a prodotti di riferimento di paesi terzi. I medicinali dei paesi terzi non corrispondono alla definizione di "medicinale di riferimento" di cui all'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83/CE. Pertanto, non è possibile accettare risultati tratti da studi di bioequivalenza basati su medicinali di riferimento di paesi terzi per dimostrare la suddetta bioequivalenza.

In conclusione, in assenza di una bioequivalenza dimostrata in modo affidabile rispetto al medicinale di riferimento dell'UE o, per quanto riguarda i medicinali di uso consolidato, in assenza di una dimostrazione del modo in cui i dati a sostegno dell'uso del medicinale da almeno dieci anni citati nella letteratura scientifica siano pertinenti al prodotto consolidato, non è possibile considerare soddisfatti i requisiti di cui all'articolo 10 o 10 *bis* della direttiva 2001/83/CE. L'efficacia e la sicurezza dei medicinali non possono essere accertate e, pertanto, il rapporto rischi/benefici non può essere considerato positivo.

Sono stati presentati dati alternativi sulla bioequivalenza o una giustificazione adeguata per *biowaiver* basati sul sistema BCS al fine di dimostrare la bioequivalenza:

- dei medicinali seguenti:
 - nortriptilina: nortriptilina compresse rivestite con film di Alissa Healthcare Research Limited e 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/metformina (solo 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; e
- delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio per Gitas e Conditas (sitagliptin).

Il CHMP ritiene che la bioequivalenza di tali prodotti sia stata dimostrata e raccomanda di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio di cui sopra, concludendo che, per quanto riguarda la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE è stata dimostrata utilizzando dati alternativi.

Studi alternativi di bioequivalenza condotti presso una diversa CRO e non gli studi condotti presso Synapse sono stati indicati come prove fondamentali per dimostrare la bioequivalenza di Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd e Pharmevit s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited, e Ursodeoxycholic acid - Teva B.V, Teva UK Limited. Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Metformin - Win Medica, Sunitinib - Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd e Pharmevit s.r.o., Fesoterodine - Genus Pharmaceuticals Limited e Ursodeoxycholic acid - Teva B.V, Teva UK Limited, non è stato influenzato dai dubbi relativi agli studi eseguiti da Synapse e ha raccomandato di mantenere le autorizzazioni all'immissione in commercio.

Tutti gli altri titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio/richiedenti non hanno presentato prove che dimostrino la bioequivalenza dei loro medicinali. In assenza della dimostrazione di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE o in assenza di una dimostrazione del modo in cui i dati a sostegno del medicinale in relazione al medicinale citato nella letteratura scientifica, che dimostrano che il principio attivo del medicinale in questione è utilizzato da almeno dieci anni, sono rilevanti per il medicinale di uso consolidato, non è possibile considerare soddisfatti i requisiti di cui agli articoli 10 o 10 *bis* della direttiva 2001/83/CE, l'efficacia e la sicurezza dei medicinali interessati non possono essere accertate e, pertanto, il rapporto rischi/benefici non può essere considerato positivo. Il CHMP ritiene pertanto che nessuna delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio interessate non elencate nel paragrafo precedente di questa sezione attualmente soddisfi i criteri per l'autorizzazione e ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali interessati non elencati nel paragrafo precedente di questa sezione (le cui domande di autorizzazione all'immissione in commercio e autorizzazioni all'immissione in commercio interessate sono elencate all'allegato IB).

Per l'autorizzazione o le autorizzazioni all'immissione in commercio di un medicinale considerato critico dalle relative autorità competenti, la sospensione può essere rimandata nello Stato membro o negli Stati membri pertinenti dell'UE per un periodo non superiore a ventiquattro mesi dalla decisione della Commissione. Qualora, durante questo periodo, lo Stato membro o gli Stati membri dell'UE non ritengano più critico un medicinale, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio in questione. Per questi medicinali ritenuti critici dagli Stati membri dell'UE, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno presentare uno studio di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE condotto entro 12 mesi dalla decisione della Commissione. Un medicinale autorizzato incluso nell'allegato IB può essere considerato critico dallo Stato membro o dagli Stati membri dell'UE sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nello Stato membro o negli Stati membri rispettivi e, se opportuno, la natura della malattia da trattare.

Procedura di riesame

A seguito dell'adozione del parere del CHMP nel dicembre 2023, i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio gruppo di società Sandoz B.V., Farmex d.o.o., Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., DOC Generici S.r.l., Elpen Pharmaceutical Co. Inc., il gruppo di società Pharos - Pharmaceutical Oriented Services Ltd., il gruppo di società Aurobindo Pharma Limited e Remedica Ltd., alcune delle quali rappresentano diversi richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come specificato di seguito e nella relazione di valutazione, hanno chiesto un riesame del parere del CHMP sul deferimento ai sensi dell'articolo 31 per Synapse Labs Pvt. Ltd. a norma dell'articolo 32, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE per i medicinali interessati contenenti abacavir/lamivudina, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabina/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapina, sitagliptin/metformina, sorafenib e sunitinib. I motivi dettagliati per il riesame della raccomandazione del CHMP sono stati presentati dai richiedenti e dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 15 gennaio, il 12 e il 13 febbraio 2024.

Discussione del CHMP sui motivi del riesame

Il CHMP ha preso in considerazione i motivi dettagliati presentati dai richiedenti e dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'ambito di questa procedura di riesame e i dati scientifici alla base di tali motivi.

Per quanto riguarda le due affermazioni basate su analisi dei dati di studio, il CHMP ha ribadito che, alla luce della natura, della gravità e della portata delle risultanze individuate a seguito dell'ispezione effettuata dall'AEMPS nel novembre 2020 e 2022 in relazione ai dati generati presso Synapse, il sistema di gestione della qualità è stato considerato compromesso e sono stati sollevati seri dubbi sulla

validità e sull'affidabilità dei dati degli studi di BE (parte clinica e bioanalitica) condotti presso la CRO. Infatti, data l'incapacità del sistema di gestione della qualità di prevenire e rilevare il verificarsi delle risultanze, non è possibile escludere carenze in altri settori delle sperimentazioni. Il CHMP non può quindi escludere al di là di ogni ragionevole dubbio che le violazioni critiche della buona prassi clinica presso il sito non abbiano inciso sulla validità e l'affidabilità di tali studi e le argomentazioni presentate non dimostrano che si possa fare affidamento su tali studi. Il CHMP è quindi del parere che non si possano utilizzare per accertare la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE.

Per quanto riguarda lo studio alternativo di bioequivalenza condotto in una struttura diversa per olanzapina e i dati a sostegno di una richiesta di *biowaiver* per sitagliptin/metformina, il CHMP ha osservato che tali dati scientifici non erano disponibili per la sua valutazione iniziale e prima del suo parere iniziale e quindi, conformemente all'articolo 62, paragrafo 1, quinto comma, del regolamento (CE) n. 726/2004, non ha potuto tenerne conto nel riesame. Inoltre, per olanzapina, non è stato concordato con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che lo studio condotto presso Synapse non fosse fondamentale per dimostrare la bioequivalenza delle attuali compresse orodispersibili di olanzapina con la forma-II polimorfa del principio attivo, in quanto non è stato dimostrato che la modifica della forma polimorfa non abbia influito sulla disponibilità *in vivo* del prodotto.

In assenza di una dimostrazione della bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE, non è possibile accertare l'efficacia e la sicurezza dei medicinali interessati e, quindi, il rapporto rischi/benefici non può ritenersi positivo.

Il CHMP concorda che, come per Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genpharm S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd e Pharmevid s.r.o., il rapporto rischi/benefici di Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) non è stato influenzato dalle preoccupazioni relative agli studi condotti da Synapse. Mentre presso Synapse è stato condotto lo studio a stomaco pieno, un'altra CRO ha effettuato uno studio a digiuno e, in base agli orientamenti dell'EMA sulla bioequivalenza specifica per prodotto, uno studio a digiuno è sufficiente a corroborare la dimostrazione della bioequivalenza. Questo aspetto non è stato preso in considerazione per il parere iniziale per via di una questione tecnica. Il parere definitivo è aggiornato di conseguenza.

Sulla base della totalità dei dati disponibili, incluse le informazioni presentate durante la procedura di valutazione iniziale e i motivi dettagliati per il riesame avanzati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio/richiedenti identificati, il CHMP:

1. ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Nibufar è positivo e raccomanda il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
2. ha confermato le sue precedenti conclusioni secondo cui la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE non era stata dimostrata per gli altri medicinali/domande di autorizzazione all'immissione in commercio oggetto del riesame il cui rapporto rischi/benefici non è considerato favorevole. Il CHMP ha pertanto confermato la sua conclusione secondo cui le seguenti domande di autorizzazione all'immissione in commercio non soddisfano i criteri per l'autorizzazione e che quindi le autorizzazioni all'immissione in commercio dei seguenti medicinali devono essere sospese:
 - abacavir/lamivudina (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 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 (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 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 (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 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 (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- efavirenz/emtricitabina/tenofovir (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 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 (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio) 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, Viatris Sante, Sandoz Farmaceutica S.A., Hexal AG, Stadapharm GmbH, Mylan Ireland Limited, Sandoz Hungária Kereskedelmi Kft., Zentiva k.s., Viatris 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. Richiedente: Sandoz Hungaria KFT)
- lapatinib (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Aliud Pharma GmbH, EG S.p.A., LABORATORIO STADA, S.L., Newbury Pharmaceuticals AB, PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Remedica Ltd, Stada Arzneimittel AG, Stada M&D Srl, Stadapharm GmbH)
- olanzapina (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 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. Richiedente: PharmConsul s.r.o.)
- sitagliptin/metformina 50/850 mg (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo Iijekovi 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 (titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 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. Richiedente: Sandoz A/S).

Motivi del parere del CHMP

Considerato che:

- il CHMP ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per i quali le parti cliniche e/o bioanalitiche degli studi di bioequivalenza sono state condotte presso Synapse, un'organizzazione di ricerca a contratto con sede a Kharadi, Pune (India) a partire dall'apertura del sito con la denominazione Synapse Labs Pvt. Ltd.;
- il CHMP ha esaminato i dati disponibili e le informazioni fornite per iscritto dai richiedenti e dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché le informazioni fornite da Synapse; Synapse non ha fornito nuove informazioni tali da modificare le conclusioni esposte nella notifica per questa procedura;
- il CHMP ha inoltre preso in considerazione i motivi per il riesame presentati per iscritto dai richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio;
- il CHMP ha concluso che, per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'allegato IA, erano disponibili dati alternativi per stabilire la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE;
- il comitato ha concluso che le informazioni a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio/della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sono inesatte e che il rapporto rischio/beneficio non è ritenuto favorevole per:
 - i medicinali autorizzati per i quali non sono stati presentati dati alternativi di bioequivalenza o una giustificazione, oppure sono stati presentati ma il CHMP li ha ritenuti insufficienti a dimostrare la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE o, per i medicinali di uso consolidato, al medicinale citato nella letteratura scientifica (allegato IB);
 - le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali non sono stati presentati dati di bioequivalenza alternativi o una giustificazione, o sono stati presentati ma il CHMP li ha ritenuti insufficienti a dimostrare la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE (allegato IB).

Pertanto, in conformità degli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP conclude che:

- a. le autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per i quali è stata accertata la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE (allegato IA) debbano essere mantenute, in quanto il rapporto rischi/benefici di tali autorizzazioni all'immissione in commercio è ritenuto favorevole;
- b. le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per i quali non sono stati presentati dati di bioequivalenza o una giustificazione, o sono stati presentati ma il CHMP li ha ritenuti insufficienti a determinare detta bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE/al medicinale citato nella letteratura scientifica (allegato IB), debbano essere sospese poiché le informazioni a loro sostegno sono inesatte e il rapporto rischio/beneficio di tali autorizzazioni all'immissione in commercio non è quindi ritenuto favorevole, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.

Ai fini della revoca della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i relativi titolari devono fornire le prove che è stata dimostrata la bioequivalenza a un medicinale di riferimento dell'UE, sulla base di dati pertinenti, in conformità dei requisiti di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE (ad esempio, uno studio di bioequivalenza al

medicinale di riferimento dell'UE) o, se del caso per i medicinali di uso consolidato, la bioequivalenza al medicinale citato nella letteratura scientifica.

Alcuni di questi medicinali autorizzati possono essere considerati critici dai singoli Stati membri dell'UE sulla base della valutazione della potenziale esigenza medica insoddisfatta, considerando la disponibilità di medicinali alternativi idonei nello Stato membro o negli Stati membri rispettivi e, se opportuno, la natura della malattia da trattare. Laddove, sulla base di questi criteri, le pertinenti autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE ritenessero che un medicinale sia critico, la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate può essere rimandata per il periodo durante il quale detto medicinale è ritenuto critico. Questo periodo di rinvio non dovrà superare i 24 mesi dalla decisione della Commissione. Qualora, durante questo periodo, lo Stato membro o gli Stati membri dell'UE ritengano che un medicinale non sia più critico, si applicherà la sospensione dell'autorizzazione o delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessate. Per questi medicinali ritenuti critici dallo Stato membro o dagli Stati membri dell'UE, i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovranno presentare uno studio di bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE/al medicinale citato nella letteratura scientifica entro 12 mesi dalla decisione della Commissione;

- c. le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per le quali i dati di bioequivalenza o la giustificazione non sono stati presentati o sono stati presentati ma il CHMP li ha ritenuti insufficienti ad accertare la bioequivalenza al medicinale di riferimento dell'UE (allegato IB) non soddisfano i requisiti per l'autorizzazione, poiché le informazioni a sostegno delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono inesatte e il rapporto rischio/beneficio di tali autorizzazioni all'immissione in commercio non è ritenuto favorevole, ai sensi dell'articolo 26 della direttiva 2001/83/CE;
- d. la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento dell'UE è stata accertata per le domande di autorizzazione all'immissione in commercio elencate nell'allegato IA.