

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A Agência Espanhola de Medicamentos e Dispositivos Médicos (AEMPS) realizou uma inspeção à distância em BPC das instalações de bioequivalência (BE) na Synapse Labs Pvt. Ltd. (daqui em diante designada Synapse), uma organização de investigação contratada (CRO) localizada em Majestic Plaza, S. n.º 21/5, Nr. Nyati Empire, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune – 411014, Maharashtra (Índia) e Krushana Complex, Kharadi-Mundhwa Bypass, Kharadi, Pune-411014, Índia).

Os resultados comunicados durante a inspeção levantam sérias dúvidas sobre a validade e a fiabilidade dos dados dos estudos de BE (parte clínica e bioanalítica) realizados na CRO. A inspeção examinou estudos relativos ao período de 2009-2019 e o sistema de gestão da qualidade (SGQ) da Synapse relativo ao período de 2009-2022. Foram identificadas cinco (5) constatações críticas (CF) e uma (1) constatação principal:

- A CRO não conseguiu demonstrar a adequação dos Sistemas Informatizados/Bioanálise e Gestão de Dados para garantir a integridade dos dados bioanalíticos e clínicos. Globalmente, até 2023, a CRO carecia de medidas, procedimentos e controlo do SGQ robustos sobre a integridade dos dados gerados (4 CF).
- Foram observadas anomalias farmacocinéticas significativas em mais de 20 estudos realizados entre 2013 e 2018 (ou seja, múltiplos pares de indivíduos com perfis de tempo-concentração plasmática sobrepostos). Este facto, na ausência de outra justificação aceitável, seria considerado coerente com a duplicação de perfis (1 CF).
- A documentação de origem para a investigação clínica e bioanalítica não foi estabelecida de forma clara e inequívoca (1 constatação principal).
- A CRO reconheceu a maioria das constatações identificadas. Não foi comunicado qualquer desacordo importante ou erro factual. A CRO não excluiu a possibilidade de deturpação intencional dos dados, o que também é considerado como suscetível de comprometer o SGQ da CRO e as investigações realizadas pela CRO, como resultado da inspeção.

Devido à natureza transversal e sistemática das constatações observadas ao longo de vários anos, nas quais o SGQ também foi comprometido, considera-se que estas têm um impacto direto na conformidade com as BPC e na fiabilidade dos dados, o que levantaria sérias dúvidas quanto à aceitabilidade dos dados analíticos e clínicos gerados pela Synapse.

Em 27 de junho de 2023, a Espanha iniciou uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco dos medicamentos autorizados pelos Estados-Membros com base em ensaios realizados nas instalações da Synapse, assim como para os procedimentos pendentes, e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado em causa devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo geral da avaliação científica

A gravidade e a extensão das constatações identificadas, na sequência da inspeção realizada pela AEMPS em novembro de 2020 e 2022 relativamente aos dados gerados na Synapse, indicaram que o sistema de gestão da qualidade estava comprometido e lançaram sérias dúvidas sobre a validade e a fiabilidade dos dados dos estudos de BE (parte clínica e bioanalítica) realizados na CRO.

A fim de demonstrar uma relação benefício-risco positiva dos medicamentos em causa, os titulares das autorizações de introdução no mercado (AIM) e os requerentes dos medicamentos abrangidos por este procedimento foram convidados a comentar o impacto das graves preocupações suscitadas em relação à adequação do sistema de gestão da qualidade e à fiabilidade global dos dados gerados na Synapse

sobre a(s) sua(s) autorização(ões) ou pedido(s) de introdução no mercado e a fornecer evidências da bioequivalência (por exemplo, ensaios de bioequivalência) com o medicamento de referência da UE utilizando dados alternativos.

Os pedidos para medicamentos genéricos, ou seja, nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, devem demonstrar a bioequivalência. O objetivo de estabelecer a bioequivalência é demonstrar equivalência em termos de qualidade biofarmacêutica entre o medicamento genérico e o medicamento de referência, a fim de permitir estabelecer a ponte entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos associados ao medicamento de referência. Apenas são aceites medicamentos de referência autorizados nos termos do artigo 6.º da referida diretiva e em conformidade com as disposições do artigo 8.º da mesma diretiva.

Nos casos em que a bioequivalência não está estabelecida, não é possível extrapolar a segurança e a eficácia do medicamento de referência da UE para o medicamento genérico, uma vez que a biodisponibilidade da substância ativa entre os dois medicamentos poderá não estar dentro dos limites aceitáveis predefinidos. Estes limites são definidos para garantir um desempenho *in vivo* comparável, ou seja, similaridade em termos de segurança e eficácia. Se a biodisponibilidade do medicamento genérico for superior ao limite superior predefinido, a biodisponibilidade do medicamento de referência pode resultar numa exposição dos doentes à substância ativa superior à pretendida, o que pode levar a um aumento da incidência ou da gravidade dos efeitos adversos. Se a biodisponibilidade do medicamento genérico for inferior ao limite inferior predefinido, a biodisponibilidade do medicamento de referência pode resultar numa exposição dos doentes à substância ativa inferior à pretendida, o que pode levar a uma diminuição da eficácia, a um atraso ou mesmo à ausência do efeito terapêutico.

Em pedidos para medicamentos híbridos, ou seja, nos termos do artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE, e para medicamentos de uso bem estabelecido, ou seja, nos termos do artigo 10.º-A da Diretiva 2001/83/CE, a necessidade de estudos de bioequivalência é determinada caso a caso. No entanto, sempre que se considerar fundamental demonstrar a equivalência com um medicamento de referência da UE ou com o medicamento referido na literatura científica apresentada, a fim de permitir estabelecer a ponte entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos associados ao medicamento de referência ou da literatura científica apresentada, aplicam-se os mesmos princípios. Na ausência de dados fiáveis que demonstrem a bioequivalência com um medicamento de referência da UE ou, no caso de medicamentos de uso bem estabelecido, com o medicamento referido na literatura científica, não foi possível considerar positiva a relação benefício-risco dos medicamentos autorizados ou com pedido de uma autorização de introdução no mercado com base apenas em dados gerados na Synapse para demonstrar a bioequivalência, dado que não pode ser excluída a possibilidade de problemas de segurança/tolerância ou eficácia.

Não é possível ao CHMP excluir, para além de qualquer dúvida razoável, que as violações críticas das BPC ocorridas no local tenham afetado a validade e a fiabilidade dos referidos estudos, sendo de opinião que esses estudos não podem ser confiados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE. Embora se reconheça que as auditorias ou inspeções realizadas no passado na Synapse possam ter tido resultados positivos, a ausência de constatações não garante que os dados não tenham sido afetados, uma vez que as violações das BPC podem não ter sido detetadas, mesmo que estivessem presentes. Considera-se que as constatações identificadas em relação aos dados gerados na Synapse refletem problemas mais vastos relativos à adequação do sistema de gestão da qualidade e à fiabilidade global de todos os dados gerados na Synapse, não podendo ser utilizada qualquer revisão ou auditoria de dados não fiáveis para dar resposta às preocupações. Por este motivo, considera-se que esses argumentos não demonstram a fiabilidade dos estudos em questão.

Para além disso, o CHMP é da opinião que a ausência de identificação de quaisquer sinais de farmacovigilância não fornece garantias suficientes, pois não está estabelecido que as atividades de farmacovigilância possam estar concebidas para detetar um sinal desse tipo. Acima de tudo, as atividades de farmacovigilância não podem substituir a demonstração de bioequivalência.

Foram fornecidos resultados de estudos de bioequivalência com medicamentos de referência de países não comunitários. Os medicamentos de países não comunitários não satisfazem a definição de «medicamento de referência» prevista no artigo 10.º, n.º 2, alínea a), da Diretiva 2001/83/CE. Como tal, os resultados de estudos de bioequivalência que utilizam medicamentos de referência de países não comunitários não podem, por conseguinte, ser aceites para demonstrar a referida bioequivalência.

Em conclusão, na ausência de bioequivalência comprovada de forma fiável relativamente ao medicamento de referência da UE ou, no que diz respeito aos medicamentos de uso bem estabelecido, na ausência de demonstração da forma como os dados que sustentam o medicamento referido na literatura científica, utilizado durante, pelo menos, dez anos, são relevantes para o medicamento de uso bem estabelecido, os requisitos do artigo 10.º ou 10-A da Diretiva 2001/83/CE não podem ser considerados cumpridos. A eficácia e a segurança dos medicamentos não podem ser estabelecidas e, por conseguinte, a relação benefício-risco não pode ser considerada positiva.

Foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou justificação adequada para os *biowaivers* baseados no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS-biowavers) para demonstrar a bioequivalência:

- dos medicamentos:
 - Nortriptilina: Nortriptyline film-coated tablets Alissa Healthcare Research Limited e Pharmafile Limited;
 - Sitagliptina: 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;
 - Sitagliptina/metformina (apenas a dosagem de 50/1000 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
- dos pedidos de autorização de introdução no mercado para Gitas e Condias (sitagliptina).

O CHMP considera que a bioequivalência desses medicamentos foi demonstrada e recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado acima referidas e conclui que, no que diz respeito aos pedidos de autorização de introdução no mercado, a bioequivalência foi demonstrada relativamente ao medicamento de referência da UE utilizando dados alternativos.

Os estudos de bioequivalência alternativos realizados numa CRO diferente e não os estudos realizados na Synapse foram referidos como a evidência fundamental para demonstrar a bioequivalência de 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. O CHMP concluiu que a relação benefício-risco de 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, não foi afetada pelas preocupações relacionadas com os estudos realizados pela Synapse e recomendou a manutenção das autorizações de introdução no mercado.

Todos os outros titulares das AIM/requerentes não apresentaram evidências que demonstrassem a bioequivalência dos seus medicamentos. Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, ou na ausência de demonstração da forma como os dados que sustentam o medicamento relativamente ao medicamento referido na literatura científica demonstrando que a substância ativa do medicamento em causa é utilizada há, pelo menos, dez anos, são relevantes para o medicamento de uso bem estabelecido, os requisitos do artigo 10.º ou 10-A da Diretiva 2001/83/CE não podem ser considerados cumpridos, a eficácia e a segurança dos medicamentos em causa não podem ser estabelecidas e, por conseguinte, a relação benefício-risco não pode ser considerada positiva. Por conseguinte, o CHMP considera que todos os pedidos de autorização de introdução no mercado em causa não indicados no parágrafo supra desta secção não cumprem atualmente os critérios de autorização e recomendou a suspensão das autorizações de introdução no mercado para todos os medicamentos em causa não indicados no parágrafo supra desta secção (os pedidos de autorização de introdução no mercado e as autorizações de introdução no mercado em causa estão listados no Anexo IB).

Relativamente à(s) autorização(ões) de introdução no mercado de um medicamento considerado crítico pelas autoridades nacionais competentes relevantes, a suspensão poderá ser adiada no(s) Estado(s)-Membro(s) da UE relevante(s) por um período que não deverá exceder 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 estes medicamentos considerados críticos pelos Estados-Membros 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. Um medicamento autorizado indicado no Anexo IB poderá ser considerado crítico pelo(s) Estado(s)-Membro(s) 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.

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção do parecer do CHMP, em dezembro de 2023, os requerentes/titulares das AIM grupo de empresas Sandoz B.V., a Farmex d.o.o., a Rontis Hellas Medical and Pharmaceutical Products S.A., a DOC Generici S.r.l., a Elpen Pharmaceutical Co. Inc., o grupo de empresas PharOS - Pharmaceutical Oriented Services Ltd., o grupo de empresas Aurobindo Pharma Limited e a Remedica Ltd., alguns dos quais representando vários requerentes/titulares das AIM, conforme detalhado abaixo e no relatório de avaliação, solicitaram um reexame do parecer do CHMP sobre a consulta nos termos do artigo 31.º para a Synapse Labs Pvt. Ltd., de acordo com o artigo 32.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos seus medicamentos afetados contendo abacavir/lamivudina, atazanavir, darunavir, deferasirox, efavirenz/emtricitabina/tenofovir, erlotinib, lapatinib, olanzapina, sitagliptina/metformina, sorafenib e sunitinib. Os fundamentos detalhados para o reexame da recomendação do CHMP foram submetidos pelos requerentes e pelos titulares das AIM em 15 de janeiro, 12 e 13 de fevereiro de 2024.

Discussão do CHMP relativamente aos fundamentos para o reexame

O CHMP considerou os fundamentos detalhados submetidos pelos requerentes e pelos titulares das AIM no âmbito deste procedimento de reexame e os dados científicos subjacentes a estes fundamentos.

No que diz respeito às duas reivindicações baseadas nas análises dos dados dos estudos, o CHMP reiterou que, à luz da natureza, da gravidade e da extensão das constatações identificadas na sequência da inspeção realizada pela AEMPS em novembro de 2020 e 2022 relativamente aos dados gerados na Synapse, o sistema de gestão da qualidade foi considerado comprometido e surgiram sérias dúvidas sobre a validade e a fiabilidade dos dados dos estudos de BE (parte clínica e bioanalítica) realizados na CRO. Com efeito, dada a incapacidade do sistema de gestão da qualidade para prevenir e detetar a ocorrência das constatações verificadas, não podem ser excluídas falhas noutras áreas dos ensaios. Por conseguinte, o CHMP não pode excluir, para além de qualquer dúvida razoável, que as violações críticas das BPC no local não afetaram a validade e a fiabilidade dos referidos estudos e os argumentos apresentados não demonstram que estes estudos possam ser considerados. Por conseguinte, o CHMP é da opinião que não é possível confiar nos estudos para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

No que diz respeito ao estudo de bioequivalência alternativo realizado numa instalação diferente para a olanzapina e aos dados que sustentam uma alegação de *biowaiver* para a sitagliptina/metformina, o CHMP observou que estes dados científicos não estavam disponíveis para a sua avaliação inicial e antes do seu parecer inicial e, como tal, em conformidade com o artigo 62.º, n.º 1, quinto parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, não podiam tê-los em conta no reexame. Para além disso, no que diz respeito à olanzapina, o titular da AIM não concorda que o estudo realizado na Synapse não foi crucial para a demonstração da bioequivalência dos atuais comprimidos orodispersíveis de olanzapina com a forma polimórfica II da substância ativa, uma vez que não foi demonstrado que a alteração na forma polimórfica não afetou a disponibilidade *in vivo* do medicamento.

Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente aos medicamentos de referência da UE, não é possível estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos em causa e, por conseguinte, a relação benefício-risco não pode ser considerada positiva.

O CHMP concorda que, à semelhança de Sunitinib – Bluefish Pharmaceuticals AB, Genepharma S.A., Sapiens Pharmaceuticals Ltd e Pharmevit s.r.o., a relação benefício-risco de Nibufar (sunitinib, Farmex d.o.o) não foi afetada pelas preocupações relacionadas com os estudos realizados pela Synapse. Embora o estudo em estado pós-prandial tenha sido realizado na Synapse, foi realizado um estudo em estado de jejum numa CRO diferente e, de acordo com a Diretriz de Bioequivalência Específica de Medicamentos da EMA, um estudo em estado de jejum é suficiente para sustentar a demonstração de bioequivalência. Este aspeto não foi considerado no parecer inicial devido a uma questão técnica. O parecer final é atualizado em conformidade.

Com base na totalidade dos dados disponíveis, incluindo as informações submetidas durante o procedimento de avaliação inicial e os fundamentos detalhados para o reexame apresentados pelos titulares das AIM/requerentes identificados, o CHMP:

1. Concluiu que a relação benefício-risco de Nibufar é positiva e recomenda a manutenção da autorização de introdução no mercado.
2. Confirmou as suas conclusões anteriores de que a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE não tinha sido demonstrada para os outros medicamentos/pedidos de autorização de introdução no mercado sujeitos a reexame cuja relação benefício-risco não é considerada favorável. Por conseguinte, o CHMP confirmou a sua conclusão de que os seguintes pedidos de autorização de introdução no mercado não satisfazem os critérios de autorização,

enquanto as autorizações de introdução no mercado dos seguintes medicamentos devem ser suspensas:

- Abacavir/lamivudina (titulares das AIM: 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 (titulares das AIM: 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 (titulares das AIM: 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 (titulares das AIM: Stada Arzneimittel GmbH, Stadapharm GmbH, Aliud Pharma GmbH, Elpen Pharmaceutical Co. Inc, Centrafarm B.V., Stada Arzneimittel AG, Thornton & Ross Limited)
- Efavirenz/emtricitabina/tenofovir (titulares das AIM: 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 (titulares das AIM: 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. Requerente: Sandoz Hungaria KFT)
- Lapatinib (titulares das AIM: 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 (titulares das AIM: 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. Requerente: PharmConsul s.r.o.)
- Sitagliptina/metformina 50/850 mg (titulares das AIM: +pharma arzneimittel gmbh, Genericon Pharma GmbH, Sandoz GmbH, Belupo lijekovi i kozmetika, d.d., Heaton k.s., Sandoz Pharmaceuticals d.d., Hexal A/S, Biogaran, Evolupharm, Sandoz, 1 A Pharma GmbH, Hexal AG,

DOC Generici S.r.l., PharOS – Pharmaceutical Oriented Services Ltd., Sandoz Farmacêutica, Lda., Sandoz S.R.L., Maddox Pharma Swiss B.V., Sandoz B.V.)

- Sorafenib (titulares das AIM: 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. Requerente: Sandoz A/S).

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP considerou o procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para as autorizações de introdução no mercado e 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 Synapse, uma organização de investigação contratada (CRO) localizada em Kharadi, Pune, Índia, desde a criação do local sob o nome Synapse Labs Pvt. Ltd.
- O CHMP reviu os dados disponíveis e as informações fornecidas por escrito pelos requerentes e pelos titulares das AIM, bem como as informações fornecidas pela Synapse. A Synapse não forneceu qualquer nova informação que alterasse as conclusões estabelecidas na notificação para este procedimento.
- O CHMP também teve em conta os fundamentos para o reexame apresentados por escrito pelos requerentes/titulares das AIM.
- O CHMP concluiu que, para as autorizações de introdução no mercado e os pedidos de autorização de introdução no mercado referidos no Anexo IA, existiam dados alternativos para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.
- O Comité concluiu que os dados que sustentam a autorização de introdução no mercado/o pedido de autorização de introdução no mercado estão incorretos e que a relação benefício-risco não é considerada favorável para:
 - Medicamentos autorizados para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação, ou foram apresentados, mas considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE ou, no caso de medicamentos de uso bem estabelecido, com o medicamento referido na literatura científica (Anexo IB).
 - Pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação, ou foram apresentados, mas considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IB).

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 foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IA) devem ser mantidas, uma vez que a relação benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado é considerada favorável.
- b. As autorizações de introdução no mercado dos medicamentos para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência ou uma justificação, ou foram apresentados, mas

considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE/medicamento referido na literatura científica (Anexo IB) devem ser suspensas, uma vez que os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e, por conseguinte, a relação benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

Para o levantamento da suspensão das autorizações de introdução no mercado, os titulares das AIM devem fornecer evidências de que foi demonstrada bioequivalência relativamente a um medicamento de referência da UE, com base em dados relevantes, em conformidade com os requisitos do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE (por exemplo, um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao medicamento de referência da UE) ou, quando aplicável para medicamentos de uso bem estabelecido, de bioequivalência relativamente ao medicamento referido na literatura científica.

Alguns destes medicamentos autorizados poderão ser considerados críticos por Estados-Membros individuais da UE 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 nacionais competentes 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 24 meses a partir da data da Decisão da Comissão. Se, durante este 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 estes 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/medicamento referido na literatura científica no prazo de 12 meses após a Decisão da Comissão.

- c. Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência ou uma justificação, ou foram apresentados, mas considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IB) não satisfazem os critérios de autorização, uma vez que os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação benefício-risco destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 26.º da Diretiva 2001/83/CE.
- d. Foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE para os pedidos de autorização de introdução no mercado enumerados no Anexo IA.