

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A autoridade regulamentar para os medicamentos dos Estados Unidos (EUA), a Food and Drug Administration (FDA), concluiu recentemente que todos os estudos clínicos e bioanalíticos realizados pela Synchron Research Services, uma organização de investigação por contrato (CRO) localizada em Ahmedabad, Gujarat, Índia, «não eram aceitáveis devido a preocupações relativas à integridade dos dados» e que «os estudos têm de ser repetidos», com o fundamento de que as inspeções e análises dos dados dos estudos indicaram que a empresa era «responsável pela criação de dados falsos» e que, por conseguinte, todos os estudos realizados nessa CRO eram «inaceitáveis»¹. Mais concretamente, a recomendação da FDA dos EUA baseia-se na combinação dos seguintes elementos:

- Resultado da inspeção das BPC por parte da FDA dos EUA (18-22 de novembro de 2019):
 - O Centro não conseguiu demonstrar que o método analítico utilizado num estudo de biodisponibilidade ou bioequivalência *in vivo* é exato e de sensibilidade suficiente para medir a concentração real do medicamento ativo no organismo.
 - Foram observadas anomalias significativas nos dados farmacocinéticos (PK) em vários estudos realizados no Centro.
- Análise dos dados do estudo gerados na Synchron (pré e pós-inspeção das boas práticas clínicas [BPC]):
 - múltiplos pares de participantes com sobreposição de perfis tempo-concentração;
 - grupos distintos de participantes em que a razão T/R para a C_{max}, AUC_{0-t} ou AUC_{0-∞}, entre outros parâmetros, para a maioria dos participantes nos subgrupos, é superior ou inferior a 1; ou
 - dados do estudo que apresentam ambas as preocupações acima referidas.
- Ausência de respostas adequadas por parte da organização (CRO) para explicar os dados e as observações do estudo.

Foram anteriormente identificadas preocupações semelhantes após duas inspeções da UE, em 2005 e 2009, as quais, na altura, foram tratadas como casos isolados de não conformidade, tendo os dados dos estudos em causa sido rejeitados.

As informações e os dados disponíveis levantam preocupações sérias relacionadas com a adequação do sistema de gestão da qualidade e com a fiabilidade global dos dados gerados na Synchron e submetidos para fundamentar pedidos de autorização de introdução no mercado nos Estados-Membros (EM) da UE.

Por conseguinte, entre os dias 11 e 14 de janeiro de 2022, a Bélgica, a Dinamarca, a Finlândia, os Países Baixos e a Suécia iniciaram uma consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitaram ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação risco-benefício dos medicamentos autorizados pelos Estados-Membros da UE com base nos ensaios relevantes realizados nos centros da Synchron Research Services, bem como relativamente a procedimentos pendentes, bem como que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado relevantes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica

Em pedidos para medicamentos genéricos ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE, o conceito de bioequivalência é fundamental. O objetivo de estabelecer a bioequivalência é demonstrar equivalência em termos de qualidade biofarmacêutica entre o medicamento genérico e o medicamento

¹ Estão disponíveis mais informações sobre a ação da FDA, incluindo cartas enviadas para a Synchron, no [sítio Web da FDA](#).

de referência, a fim de permitir estabelecer a ponte entre os testes pré-clínicos e os ensaios clínicos associados ao medicamento de referência.

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, ou seja, a biodisponibilidade do medicamento de referência, tal poderá 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, ou seja, a biodisponibilidade do medicamento de referência, tal poderá 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 nos termos do artigo 10.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83/CE e para medicamentos com finalidade terapêutica já explorada, 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, nos casos em que tenha sido fundamental demonstrar a equivalência com um medicamento de referência ou com o medicamento referido na literatura científica apresentada, a fim de permitir estabelecer a ponte entre os ensaios pré-clínicos e os ensaios clínicos associados ao medicamento de referência ou à literatura científica apresentada, aplicam-se os mesmos princípios.

A gravidade e a extensão dos resultados identificados em relação aos dados gerados na Synchron suscitaram sérias preocupações quanto à adequação do sistema de gestão da qualidade e à fiabilidade global dos dados gerados na Synchron e submetidos para fundamentar os pedidos de autorização de introdução no mercado nos EM da UE.

Na ausência de dados fiáveis que demonstrem a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE ou, quando aplicável, com o medicamento referido na literatura científica que demonstre a finalidade terapêutica já explorada da substância ativa do medicamento, não foi possível considerar positiva a relação risco-benefício dos medicamentos autorizados ou com pedido de uma autorização de introdução no mercado com base apenas nos dados gerados na Synchron Research Services para demonstrar a bioequivalência, dado que não pode ser excluída a possibilidade de problemas de segurança/tolerabilidade ou eficácia.

Embora se reconheça que as auditorias ou inspeções realizadas anteriormente na Synchron Research Services, Índia, possam ter tido resultados positivos, considera-se que os resultados identificados em relação aos dados gerados na Synchron refletem problemas mais amplos no que diz respeito à adequação do sistema de gestão da qualidade e à fiabilidade global de todos os dados gerados na Synchron, e que não é possível utilizar qualquer análise ou auditoria de dados não fiáveis para responder às preocupações. Com efeito, embora os resultados estejam relacionados com a parte bioanalítica dos estudos, dada a falha do sistema de gestão da qualidade em prevenir e detetar a sua ocorrência, não é possível excluir a existência de falhas noutras áreas dos ensaios (incluindo partes clínicas). É também de salientar que a gestão superior é comum às atividades clínicas e bioanalíticas. Devido à sua natureza, estas questões são difíceis de identificar ou não são possíveis de detetar durante uma inspeção. Considera-se que qualquer outra inspeção realizada no Centro não forneceria garantias suficientes, uma vez que poderiam não ter detetado violações graves das BPC, mesmo que presentes. Tendo em conta que as preocupações levantadas pela FDA, consideradas em conjunto com as observações em inspeções anteriores da UE ao Centro (inspeções de 2005 e 2009, que levaram à rejeição dos estudos em causa), apontam para um problema associado ao sistema da organização

(CRO), e não para resultados/casos isolados, não foi possível definir um período de risco. Por este motivo, considera-se que esses argumentos não demonstram a fiabilidade dos estudos em questão. Além disso, o CHMP é da opinião de 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. Não é possível ao CHMP excluir para além de qualquer dúvida razoável que as violações críticas das BPC ocorridas no Centro tenham afetado os estudos em questão, sendo de opinião que esses estudos não podem ser confiados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

Foram apresentados dados alternativos para demonstrar a bioequivalência de Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel e Tramadol/Paracetamol Alter relativamente a um medicamento de referência da UE. Tendo avaliado o estudo alternativo, o CHMP recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado de Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol / Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel e Tramadol/Paracetamol Alter, e conclui que, relativamente ao pedido de autorização de introdução no mercado de Tiancesan, foi demonstrada bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE utilizando dados alternativos.

Os estudos de bioequivalência alternativos foram referidos como a evidência principal para demonstrar a bioequivalência de Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb e Torasemida Stada, e do pedido de autorização de introdução no mercado em curso para Arrox plus e Rosuvastatina/Ezetimiba Alter relativamente a um medicamento de referência da UE, e não os estudos realizados na Synchron. Tendo avaliado a informação fornecida, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício de Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb e Torasemida Stada não foi afetada pelas preocupações relacionadas com os estudos realizados pela Synchron, recomendando a manutenção das autorizações de introdução no mercado. Do mesmo modo, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício de Hydrokortison Orifarm não foi afetada pelas preocupações relacionadas com os estudos realizados pelo Synchron recomendando a manutenção da autorização de introdução no mercado. Tendo avaliado a informação fornecida, o CHMP também concluiu que a relação risco-benefício de Arrox plus e de Rosuvastatina/Ezetimiba Alter não foi afetada pelas preocupações relacionadas com os estudos realizados pelo Synchron, recomendando que a avaliação deste pedido possa continuar a nível nacional.

Foram fornecidos os resultados de estudos de bioequivalência realizados fora da UE, com medicamentos de referência de fora da UE. De acordo com o artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, a bioequivalência tem de ser estabelecida relativamente a um medicamento de referência da UE. Por este motivo, os resultados de estudos de bioequivalência utilizando medicamentos de referência de fora da UE não podem ser aceites para demonstração da dita bioequivalência.

Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, ou na ausência de demonstração da finalidade terapêutica já explorada da substância ativa do medicamento, não é possível considerar satisfeitos os requisitos dos artigos 10.º ou alínea a) do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, não é possível estabelecer a eficácia e a segurança dos medicamentos em causa e, por conseguinte, a relação risco-benefício dos medicamentos 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 preenchem 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 em causa e as autorizações de introdução no mercado encontram-se enumerados no anexo IB).

O Comité recomenda a suspensão dessas autorizações de introdução no mercado (anexo IB) a menos que o medicamento seja considerado crítico pelas autoridades competentes nacionais relevantes.

Relativamente à(s) autorização(ões) de introdução no mercado de um medicamento considerado crítico, 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 esses 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 maio de 2022, os titulares das AIM AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva e Ratiopharm solicitaram um reexame do parecer do CHMP quanto à consulta nos termos do artigo 31.º para a Synchron Research Services, nos termos do artigo 32.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE, para os seus medicamentos que contêm torasemida afetados (ou seja, Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ e Torasemide Teva Italia). Os fundamentos detalhados para o reexame da recomendação do CHMP foram apresentados pelos titulares das AIM em 18 de julho de 2022.

Discussão do CHMP relativamente aos fundamentos para o reexame

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

O CHMP reiterou que os resultados identificados em relação aos dados gerados na Synchron refletem problemas abrangentes relativos à adequação do sistema de gestão da qualidade e à fiabilidade global de todos os dados gerados na Synchron. O CHMP mantém o parecer de que não é possível excluir para além de qualquer dúvida razoável que as violações críticas das BPC ocorridas no Centro tenham afetado os estudos em questão, sendo de opinião que esses estudos não podem ser confiados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE. Além disso, o CHMP reiterou o seu parecer de que a ausência da identificação de quaisquer sinais de farmacovigilância não fornece garantias suficientes para estabelecer conclusões sobre uma relação risco-benefício positiva na ausência da demonstração de bioequivalência com o medicamento de referência da UE, pois não está estabelecido que as atividades de farmacovigilância possam estar concebidas para detetar um sinal desse tipo.

O CHMP considerou que a justificação científica fornecida para a ausência de reanálise da amostra incorrida (ISR - *incurred sample reanalysis*) suportava o seguinte:

- A retroconversão metabólica não é um problema para a torasemida, uma vez que os metabolitos da torasemida parecem ser estáveis e a retroconversão para o metabolito de origem durante a conservação é improvável. Além disso, devido a uma diferença no peso

molecular, caso os metabolitos sejam eluídos ao mesmo tempo que o medicamento de origem, tal não interferiria na detecção da torasemida pelo detetor de espectrometria de massa (EM/EM) em tandem. Pelo mesmo motivo, a associação com ibuprofeno não teria influenciado os resultados, uma vez que tem um peso molecular diferente. Além disso, os dados de estabilidade a longo prazo não indicaram um problema com possível retroconversão. O CHMP considerou o método bioanalítico suficientemente sensível para conseguir detetar o analito e o seu padrão interno sem qualquer interferência.

- Estão disponíveis dados aceitáveis sobre a análise repetida (com base na análise da amostra de CQ).
- A comparação dos dados farmacocinéticos obtidos no estudo B034601 com os dados da literatura demonstrou que estes eram comparáveis.
- O IC de 90 % observado no estudo B034601 encontra-se bem dentro dos limites de 80-125 % e, por conseguinte, a probabilidade de um resultado falso positivo devido a problemas de ISR é baixa.

Por conseguinte, embora não existam dados de ISR disponíveis utilizando o mesmo método bioanalítico no mesmo laboratório, os dados fornecidos sustentam a validade do método analítico e um resultado falso positivo deste estudo de bioequivalência é considerado improvável. O CHMP considerou a ausência de dados de ISR suficientemente justificada de acordo com o ponto 1.3 das Perguntas e Respostas da EMA sobre farmacologia clínica e farmacocinética.

Além disso, a exatidão e a precisão dentro e entre as séries foram testadas quanto às concentrações das amostras de controlo de qualidade (CQ) de torasemida em 25, 250, 2500 e 6000 ng/ml durante a validação. Em princípio, para a elevada concentração de CQ recentemente adicionada (ou seja, 6000 ng/ml), deveria ter sido demonstrada estabilidade; no entanto, os dados obtidos em 25, 250 e 2500 ng/ml são considerados suficientes para sustentar a conclusão sobre estabilidade.

O efeito de matriz foi avaliado utilizando matrizes de 4 lotes/doadores diferentes. Embora o fator de matriz normalizado de padrão interno não tenha sido aplicado, a nova norma orientadora ICH M10 sobre a validação do método bioanalítico (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) não inclui este requisito. Por conseguinte, o CHMP concordou que o efeito de matriz foi suficientemente avaliado.

Considerou-se que a seletividade foi demonstrada em amostras de plasma depletado processadas de seis fontes diferentes, em linha com os requisitos da norma orientadora da EMA relativa à validação do método bioanalítico. As amostras hemolisadas e/ou amostras lipémicas não foram avaliadas. No entanto, este não é um requisito neste caso.

As amostras dos participantes foram colhidas em tubos com EDTA como anticoagulante. Foi utilizado o mesmo plasma humano em EDTA para a análise da amostra do estudo e para a validação do método. Assim, embora se observe que o contra-íão não foi mencionado (por exemplo, K2 ou K3), o CHMP considerou que, de uma perspetiva analítica, é muito improvável que o uso de K2 em vez de K3-EDTA (ou vice-versa) tenha um impacto na exatidão e precisão, ou na estabilidade da torasemida, pelo que não foi considerado necessário um teste adicional de anticoagulante de matriz.

O CHMP observou que foram realizadas as seguintes experiências de estabilidade: estabilidade à temperatura ambiente, estabilidade durante o processo e estabilidade durante a conservação das amostras extraídas refrigeradas. Os resultados demonstraram que a torasemida se manteve estável durante, pelo menos, quarenta e oito (48) horas durante o processamento da amostra à temperatura ambiente e, por conseguinte, é possível extrapolar que a estabilidade se mantenha a temperaturas mais baixas. Os resultados também demonstraram que a torasemida se manteve estável durante, pelo menos, quarenta e oito (48) horas durante a conservação no frigorífico. Com base nesta experiência,

considera-se demonstrada a estabilidade do sistema automático de amostras (*autosampler*) (mesma temperatura que no frigorífico). Não foi realizada a testagem da estabilidade da solução de trabalho; no entanto, a solução de trabalho preparada foi utilizada para o enriquecimento de amostras de calibração e de controlo de qualidade.

Globalmente, o CHMP concluiu que o método analítico do estudo B034601 é suficientemente sensível, exato e preciso para a análise de torasemida no plasma.

O CHMP observou que os titulares das AIM de Torasemid AL e Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH e Stadapharm GmbH, respetivamente) também tinham referido o estudo B034601 como prova alternativa de bioequivalência. Tendo isto em consideração, as considerações supra para o estudo B034601 também são aplicáveis a estas autorizações de introdução no mercado.

O CHMP constatou ainda que, no momento da autorização inicial desses medicamentos, tinha sido dispensada a realização de um estudo de bioequivalência adicional para a dosagem de 5 mg, com base no lote de 10 mg utilizado no estudo da Synchron. O mesmo lote de 10 mg foi utilizado no estudo da Synchron e no estudo B034601, pelo que os resultados deste último estudo podem ser extrapolados para a dosagem de 5 mg.

Em conclusão, tendo avaliado o estudo alternativo B034601, o CHMP considerou que o mesmo sustenta a bioequivalência dos medicamentos que contêm torasemida, nomeadamente, Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL e Torasemid STADA relativamente ao medicamento de referência da UE ou, para os medicamentos com finalidade terapêutica já explorada, relativamente ao medicamento referido na literatura científica.

O CHMP também considerou os fundamentos adicionais para o reexame apresentados pelos titulares das AIM e que se encontram resumidos nos pontos 1 e 3 da secção supra; contudo, tendo em conta a sua natureza não científica e a conclusão acima, estes deixaram de ser relevantes e, por conseguinte, não são aqui discutidos.

Com base na totalidade dos dados disponíveis, incluindo a informação apresentada durante o procedimento de avaliação inicial e os fundamentos detalhados para o reexame apresentados pelos titulares das AIM, o CHMP recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado para Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL e Torasemid STADA.

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 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 Synchron Research Services, uma organização de investigação por contrato (CRO) localizada em Ahmedabad, Gujarat, Índia, desde a criação do Centro sob o nome Synchron Research Services.
- O CHMP reviu os dados disponíveis e a informação fornecida por escrito e numa explicação oral pelos titulares das AIM e requerentes, bem como a informação fornecida pela Synchron Research Services. O CHMP considerou que a Synchron Research Services não forneceu qualquer nova informação que alterasse as conclusões estabelecidas nas notificações para este procedimento.
- O CHMP também teve em conta os fundamentos para o reexame apresentados pelos titulares das AIM por escrito.

- 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, ou para demonstrar a finalidade terapêutica já explorada da substância ativa do medicamento.
- 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 risco-benefício não é considerada favorável para:
 - Os medicamentos autorizados para os quais foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação, mas que foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, ou, para medicamentos com finalidade terapêutica já explorada, relativamente ao medicamento referido na literatura científica, ou para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação (anexo IB);
 - Os pedidos de autorização de introdução no mercado para os quais não foram apresentados dados de bioequivalência alternativos ou uma justificação (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 ou para os quais foi demonstrada a finalidade terapêutica já explorada da substância ativa do medicamento (anexo IA) devem ser mantidas, pois a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado é considerada favorável.
- b. A bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE foi estabelecida para Tiansan e poderá continuar a ser avaliada pelas autoridades nacionais competentes relevantes para o Arroxo plus e Rosuvastatina/Ezetimiba Alter indicados no anexo IA.
- c. 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/medicamento referido na literatura científica (anexo IB) devem ser suspensas, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

Para que a suspensão das autorizações de introdução no mercado seja levantada, os titulares de AIM devem fornecer provas de que foi demonstrada bioequivalência relativamente a um medicamento de referência da UE, com base em dados relevantes, de acordo 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) ou, quando aplicável para medicamentos com finalidade terapêutica já explorada, de bioequivalência relativamente ao medicamento referido na literatura científica.

Alguns destes medicamentos autorizados poderão ser considerados críticos pelos 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 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 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(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.

- d. 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 (anexo IB) não satisfazem os critérios de autorização, pois os dados que sustentam as autorizações de introdução no mercado estão incorretos e a relação risco-benefício destas autorizações de introdução no mercado não é considerada favorável nos termos do artigo 26.º da Diretiva 2001/83/CE.