

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Agenția pentru Alimentație și Medicamente (FDA) din Statele Unite (SUA) a concluzionat recent că niciunul din studiile clinice și bioanalitice efectuate de Synchron Research Services, o organizație de cercetare pe bază de contract (OCC) cu sediul în Ahmedabad, Gujarat, India, nu este „acceptabil din cauza problemelor legate de integritatea datelor” și că „studiile trebuie repetate”, pe motiv că inspecțiile și analizele datelor studiilor au indicat că societatea a fost „responsabilă pentru crearea de date false” și că toate studiile efectuate la OCC respectivă sunt „prin urmare, „inacceptabile”¹. Mai concret, recomandarea FDA din SUA se bazează pe o combinație a următoarelor elemente:

- Rezultatul inspecției BPC a FDA din SUA (18-22 noiembrie 2019):
 - Unitatea nu a reușit să demonstreze că metoda analitică utilizată într-un studiu de biodisponibilitate sau bioechivalență *in vivo* este exactă și are sensibilitatea suficientă pentru a măsura concentrația reală a medicamentului activ în organism.
 - Au fost observate anomalii semnificative ale datelor farmacocinetice (PK) în mai multe studii efectuate la această unitate.
- Analiza datelor de studiu generate la Synchron (inspecție BPC prealabilă și ulterioară):
 - mai multe perechi de subiecți cu profiluri concentrație-timp care se suprapun;
 - grupuri distincte de subiecți la care raportul T/R pentru C_{max}, ASC_{0-t} sau ASC_{0-∞}, printre alți parametri, pentru majoritatea subiecților din subgrupuri este mai mare sau mai mic de 1; sau
 - datele studiului prezentând ambele motive de îngrijorare de mai sus.
- Lipsa unor răspunsuri adecvate din partea OCC pentru a explica datele și observațiile studiului.

Motive similare de îngrijorare au fost identificate anterior în urma a două inspecții efectuate de UE în 2005 și 2009, care, la momentul respectiv, au fost tratate ca și cazuri izolate de neconformitate, iar datele din studiile în cauză au fost respinse.

Informațiile și datele disponibile ridică motive serioase de îngrijorare legate de adecvarea sistemului de management al calității și de fiabilitatea generală a datelor generate la Synchron și prezentate pentru a susține (cererile pentru) autorizația de punere pe piață în statele membre ale UE (SM).

Prin urmare, în perioada 11 ianuarie 2022 – 14 ianuarie 2022, Belgia, Danemarca, Finlanda, Țările de Jos și Suedia au declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și au solicitat ca CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care au fost autorizate de statele membre ale UE pe baza studiilor relevante efectuate în cadrul unităților Synchron Research Services, precum și pentru procedurile în curs, și să emită o recomandare cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor relevante de punere pe piață.

Rezumat general al evaluării științifice

În cererile de autorizare a medicamentelor generice depuse în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE, conceptul de bioechivalență este fundamental. Stabilirea bioechivalenței are scopul de a demonstra echivalența calității biofarmaceutice între medicamentul generic și un medicament de referință, pentru a permite utilizarea testelor preclinice și a studiilor clinice asociate medicamentului de referință.

În condițiile în care bioechivalența nu este stabilită, siguranța și eficacitatea nu pot fi extrapolate de la medicamentul de referință autorizat în UE la medicamentul generic, deoarece este posibil ca

¹ Mai multe informații despre acțiunea FDA, inclusiv scrisorile trimise către Synchron, sunt disponibile pe [site-ul FDA](#).

biodisponibilitatea substanței active între cele două medicamente să nu se încadreze în limite predefinite acceptabile. Aceste limite sunt stabilite pentru a asigura performanțe comparabile *in-vivo*, și anume similaritatea în ceea ce privește siguranța și eficacitatea. Dacă biodisponibilitatea produsului generic este mai mare decât limita superioară predefinită, respectiv biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta poate determina o expunere mai ridicată a pacienților la substanța activă decât cea preconizată, ceea ce poate duce la o creștere a incidenței sau a severității efectelor adverse. Dacă biodisponibilitatea produsului generic este mai mică decât limita inferioară predefinită, respectiv biodisponibilitatea medicamentului de referință, aceasta poate determina o expunere mai redusă la substanța activă decât cea preconizată, ceea ce poate duce la o scădere a eficacității, la o întârziere sau chiar la o lipsă a efectului terapeutic.

În cererile pentru medicamente hibride în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE și pentru medicamentele cu o utilizare bine stabilită în temeiul articolului 10a din Directiva 2001/83/CE, necesitatea studiilor de bioechivalență se stabilește de la caz la caz. Totuși, atunci când a fost esențial să se demonstreze echivalența cu un medicament de referință sau cu medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate prezentată, pentru a permite realizarea unei legături între testele preclinice și studiile clinice asociate medicamentului de referință sau cu literatura științifică de specialitate prezentate, se aplică aceleași principii.

Gravitatea și amploarea constatărilor identificate în legătură cu datele generate la Synchron, au ridicat motive serioase de îngrijorare legate de adecvarea sistemului de management al calității și de fiabilitatea generală a datelor generate la Synchron și prezentate pentru a susține (cererile pentru) autorizația de punere pe piață în statele membre ale UE.

În absența unor date de încredere care să demonstreze bioechivalența cu un medicament de referință autorizat în UE sau, după caz, cu medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate, care să demonstreze că substanța activă a medicamentului în cauză a avut o utilizare medicală bine stabilită, raportul beneficiu-risc al medicamentelor autorizate sau pentru care s-a solicitat o autorizație de punere pe piață numai pe baza datelor generate la Synchron Research Services pentru a demonstra bioechivalența nu poate fi considerat pozitiv, întrucât nu poate fi exclusă posibilitatea existenței unor probleme de siguranță/tolerabilitate sau eficacitate.

Deși este recunoscut faptul că auditurile sau inspecțiile desfășurate în trecut la Synchron Research Services, India, ar fi putut avea rezultate pozitive, se consideră că constatările identificate în legătură cu datele generate la Synchron reflectă probleme mai ample în ceea ce privește adecvarea sistemului de management al calității și fiabilitatea generală a tuturor datelor generate la Synchron și că revizuirea sau auditul unor date care nu sunt fiabile nu se poate utiliza pentru a aborda motivele de îngrijorare. Într-adevăr, deși constatările se referă la partea bioanalitică a studiilor, având în vedere că sistemul de management al calității nu a reușit să prevină și să detecteze apariția acestora, deficiențele din alte părți ale studiilor (inclusiv din părțile clinice) nu pot fi excluse. De asemenea, trebuie remarcat faptul că gestionarea la nivel superior este frecventă în cazul activităților clinice și bioanalitice. Prin natura lor, aceste probleme sunt fie dificil de identificat, fie imposibil de depistat în cursul unei inspecții. Se consideră că orice altă inspecție efectuată la unitatea respectivă nu ar oferi asigurări suficiente, deoarece este posibil ca acestea să nu fi detectat încălcări grave ale BPC nici dacă ar fi existat. Având în vedere că motivele de îngrijorare exprimate de FDA, alături de observațiile din cadrul inspecțiilor anterioare desfășurate de UE la unitatea în cauză (inspecțiile din 2005 și 2009, care au condus la respingerea studiilor în cauză), indică mai degrabă o problemă legată de sistemul OCC decât de constatări/cazuri izolate, nu a putut fi definită o perioadă de risc. Prin urmare, se consideră că aceste argumente nu demonstrează fiabilitatea studiilor menționate. În plus, CHMP consideră că absența identificării oricăror semnale de farmacovigilență nu oferă asigurări suficiente, deoarece nu s-a stabilit faptul că activitățile de farmacovigilență pot fi proiectate pentru a detecta un astfel de semnal. CHMP nu poate exclude dincolo de orice îndoială posibilitatea ca încălcările critice ale BPC care au avut

loc în unitate să fi afectat studiile menționate și consideră că studiile nu pot fi folosite pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE.

Au fost prezentate date alternative pentru a demonstra bioechivalența Almiden, Amlodipină Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptină Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel și Tramadol/Paracetamol Alter cu un medicament de referință autorizat în UE. După evaluarea studiului alternativ, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru Almiden, Amlodipină Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptină Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramadol, Xymel și Tramadol/Paracetamol Alter și concluzionează că, în ceea ce privește cererea de autorizare de punere pe piață depusă pentru Tiancesan, a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE prin utilizarea datelor alternative.

S-a făcut referire la studii alternative de bioechivalență ca dovezi cruciale pentru a demonstra bioechivalența Amlodipină Jubilant, Azitromicină Heumann, Dorzolamidă Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb și Torasemidă Stada, precum și a cererii de autorizare de punere pe piață în curs pentru ArroX plus și Rosuvastatină/ezetimib Alter cu un medicament de referință autorizat în UE, și nu la studii efectuate la Synchron. În urma evaluării informațiilor furnizate, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Amlodipină Jubilant, Azitromicină Heumann, Dorzolamidă Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb și Torasemidă Stada nu a fost afectat de motivele de îngrijorare legate de studiile efectuate de Synchron și a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață. De asemenea, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Hidrocortizon Orifarm nu a fost afectat de motivele de îngrijorare asociate studiilor realizate de Synchron și a recomandat menținerea autorizației de punere pe piață. În urma evaluării informațiilor prezentate, CHMP a concluzionat, de asemenea, că raportul beneficiu-risc pentru ArroX plus și Rosuvastatină/ezetimib Alter nu a fost afectat de motivele de îngrijorare legate de studiile efectuate de Synchron și a recomandat ca evaluarea acestei cereri să poată continua la nivel național.

Au fost prezentate rezultatele studiilor de bioechivalență realizate în afara UE cu produse de referință din afara UE. Conform articolului 10 din Directiva 2001/83/CE, bioechivalența trebuie stabilită în raport cu un medicament de referință autorizat în UE. Prin urmare, rezultatele obținute din studii de bioechivalență cu medicamente de referință din afara UE nu pot fi acceptate pentru demonstrarea bioechivalenței.

În absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE sau în absența demonstrării că substanța activă a medicamentului a făcut obiectul unei utilizări medicale bine stabilite, cerințele articolului 10 sau ale articolului 10a din Directiva 2001/83/CE nu pot fi considerate îndeplinite, eficacitatea și siguranța medicamentelor vizate nu pot fi stabilite și, prin urmare, raportul beneficiu-risc nu poate fi considerat pozitiv. Prin urmare, CHMP consideră că toate cererile de autorizare de punere pe piață vizate, care nu sunt enumerate la paragraful de mai sus al acestui punct, nu îndeplinesc în prezent criteriile de autorizare și a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele vizate care nu sunt enumerate la paragraful de mai sus al acestui punct (cele care au făcut obiectul cererilor de autorizare de punere pe piață și al autorizațiilor de punere pe piață sunt enumerate în anexa IB).

Comitetul recomandă suspendarea acestor autorizații de punere pe piață (anexa IB), cu excepția cazului în care medicamentul este considerat esențial de către autoritățile naționale competente relevante.

Pentru autorizația (autorizațiile) de punere pe piață a(le) unui medicament considerat esențial, suspendarea poate fi amânată în statul (statele) membru (membre) relevant(e) al(e) UE pentru o perioadă care nu poate să depășească 24 de luni de la data deciziei Comisiei. Dacă, în această

perioadă, statul (statele) membru (membre) al(e) UE consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de punere pe piață în cauză. Pentru aceste medicamente considerate esențiale de statele membre ale UE, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență efectuat în raport cu medicamentul de referință autorizat în UE în termen de 12 luni de la data deciziei Comisiei. Un medicament autorizat dintre cele enumerate în anexa IB poate fi considerat esențial de către statul (statele) membru (membre) al(e) UE pe baza evaluării potențialei nevoi medicale nesatisfăcute, în funcție de disponibilitatea unor medicamente alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) al(e) UE respectiv(e) și, după caz, de natura bolii care urmează să fie tratată.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării avizului CHMP în mai 2022, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva și Ratiopharm au solicitat reexaminarea avizului CHMP privind sesizarea în temeiul articolului 31 pentru Synchron Research Services, în conformitate cu articolul 32 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE pentru produsele lor afectate care conțin torasemidă (și anume Diuver, Torasemidă Teva, Torasemidă-Ratiopharm, Torasemidă, Torasemidă AbZ și Torasemidă Teva Italia). Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat motive detaliate pentru reexaminarea recomandării CHMP la 18 iulie 2022.

Dezbaterea CHMP privind motivele reexaminării

CHMP a luat în considerare motivele detaliate astfel cum au fost prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în cadrul acestei procedurii de reexaminare, precum și datele științifice care stau la baza acestor motive.

CHMP a reiterat faptul că constatările identificate în legătură cu datele generate la Synchron reflectă probleme ample privind adecvarea sistemului de management al calității și fiabilitatea generală a tuturor datelor generate la Synchron. CHMP a susținut că nu poate exclude, dincolo de orice îndoială rezonabilă, posibilitatea ca încălcările critice ale BPC care au avut loc în cadrul unității să fi afectat studiile menționate și consideră că studiile nu pot fi invocate pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE. În plus, CHMP și-a reiterat opinia conform căreia absența identificării oricărui semnale de farmacovigilență nu oferă asigurări suficiente pentru a concluziona cu privire la un raport beneficiu-risc pozitiv în absența demonstrării bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE, deoarece nu s-a stabilit faptul că activitățile de farmacovigilență pot fi proiectate pentru a detecta un astfel de semnal.

CHMP a considerat că justificarea științifică prezentată pentru lipsa unei reanalizării probelor reale (ISR) a susținut următoarele:

- Reconversia metabolică nu reprezintă o problemă în cazul torasemidei, deoarece metaboliții torasemidei par să fie stabili, iar reconversia în medicamentul de bază în timpul depozitării este puțin probabilă. În plus, din cauza unei diferențe de greutate moleculară, în cazul în care metaboliții sunt eluați în același timp cu medicamentul de bază, acest lucru nu ar interfera cu detectarea torasemidei cu detectorul de spectrometrie de masă în tandem (MS/MS). Din același motiv, co-medicația cu ibuprofen nu ar fi influențat rezultatele, deoarece acesta are o greutate moleculară diferită. În plus, datele privind stabilitatea pe termen lung nu au indicat nicio problemă cu posibilitatea de reconversie. CHMP a considerat că metoda bioanalitică este suficient de sensibilă pentru a putea detecta analitul și standardul său intern fără nicio interferență.

- Sunt disponibile date acceptabile din repetarea analizei (pe baza analizei probei de CC).
- Comparația dintre datele farmacocinetice obținute în studiul B034601 și datele din literatura de specialitate a demonstrat că acestea sunt comparabile.
- ÎI 90% observat în studiul B034601 se încadrează bine în limitele de 80-125% și, prin urmare, probabilitatea unui rezultat fals pozitiv din cauza problemelor legate de ISR este scăzută.

Prin urmare, deși nu sunt disponibile date legate de ISR prin utilizarea aceleiași metode bioanalitice în același laborator, datele furnizate susțin validitatea metodei analitice și un rezultat fals pozitiv al acestui studiu de bioechivalență este considerat puțin probabil. CHMP a considerat că lipsa datelor legate de ISR este suficient justificată în conformitate cu punctul 1.3 din documentul de întrebări și răspunsuri al EMA privind farmacologia clinică și farmacocinetica.

În plus, în timpul validării, acuratețea și precizia dintre cicluri și în interiorul ciclului au fost testate pe probele de control al calității (CC) pentru torasemidă la concentrații de 25, 250, 2 500 și 6 000 ng/ml. În principiu, pentru noua concentrație ridicată de CC (și anume 6 000 ng/ml), ar fi trebuit să se demonstreze stabilitatea; cu toate acestea, datele obținute la 25, 250 și 2 500 ng/ml sunt considerate suficiente pentru a susține concluzia privind stabilitatea.

Efectul de matrice a fost evaluat folosind matricele de la 4 loturi diferite/donatori diferiți. Deși factorul de matrice normalizat cu standardul intern nu a fost aplicat, noul Ghid ICH M10 privind validarea metodei bioanalitice (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) nu include această cerință. Prin urmare, CHMP a fost de acord că efectul de matrice a fost evaluat suficient.

S-a considerat că selectivitatea a fost demonstrată în probe-martor de plasmă prelucrate din 6 surse diferite, în conformitate cu cerințele Ghidului EMA privind validarea metodei bioanalitice. Probele hemolizate și/sau cele lipemice nu au fost evaluate, însă acest lucru nu este o cerință în acest caz.

Probele subiecților au fost obținute în tuburi cu anticoagulant EDTA. Aceeași plasmă umană EDTA a fost utilizată atât pentru analiza probelor studiului, cât și pentru validarea metodei. Prin urmare, deși se remarcă faptul că nu s-a menționat contraionul (de exemplu, K2 sau K3), CHMP a considerat că, din punct de vedere analitic, este foarte puțin probabil ca utilizarea K2 în locul K3-EDTA (sau invers) să aibă un impact asupra acurateței și preciziei sau asupra stabilității torasemidei și, prin urmare, nu a fost considerată necesară o testare suplimentară cu anticoagulante matriceale.

CHMP a observat că au fost efectuate următoarele experimente de stabilitate: stabilitatea la temperatura camerei, stabilitatea în timpul procesului și stabilitatea probelor extrase la depozitarea în frigider. Rezultatele au demonstrat că torasemida a fost stabilă timp de cel puțin patruzeci și opt (48) de ore în timpul prelucrării probei la temperatura camerei și, prin urmare, se poate extrapola faptul că stabilitatea se menține la temperaturi mai scăzute. Rezultatele au arătat, de asemenea, că torasemida a fost stabilă timp de cel puțin patruzeci și opt (48) de ore în timpul depozitării în frigider. Pe baza acestui experiment, se consideră că s-a demonstrat stabilitatea dispozitivului de prelevare automată a probelor (aceeași temperatură ca în frigider). Nu a fost efectuat un experiment privind stabilitatea soluției de lucru, însă soluția de lucru preparată a fost utilizată pentru îmbogățirea probelor de calibrare și control al calității.

În general, CHMP a concluzionat că metoda analitică a studiului B034601 este suficient de sensibilă, exactă și precisă pentru a analiza torasemida în plasmă.

CHMP a observat că deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru Torasemidă AL și Torasemidă STADA (Aliud Pharma GmbH și, respectiv, Stadapharm GmbH) au făcut, de asemenea, referire la studiul B034601 ca dovadă alternativă a bioechivalenței. Având în vedere acest lucru, considerațiile de mai sus pentru studiul B034601 se aplică, de asemenea, acestor autorizații de punere pe piață.

CHMP a observat, de asemenea, că la momentul autorizării inițiale a acestor medicamente, s-a renunțat la efectuarea unui studiu suplimentar de bioechivalență pentru concentrația de 5 mg, pe baza lotului de 10 mg utilizat în studiul Synchron. Același lot de 10 mg a fost utilizat în studiul Synchron și în studiul B034601, prin urmare, rezultatele acestui din urmă studiu pot fi extrapolate la concentrația de 5 mg.

În concluzie, în urma evaluării studiului alternativ B034601, CHMP a considerat că acesta susține bioechivalența produselor care conțin torasemidă Diuver, Torasemidă Teva, Torasemidă-Ratiopharm, Torasemidă, Torasemidă AbZ, Torasemidă Teva Italia, Torasemidă AL și Torasemidă STADA cu medicamentul de referință autorizat în UE sau, în cazul produselor cu utilizare bine stabilită, cu medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate.

De asemenea, CHMP a luat notă de motivele suplimentare pentru reexaminare prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și rezumate la punctele 1 și 3 din secțiunea de mai sus; totuși, având în vedere natura lor neștiințifică și concluzia de mai sus, acestea nu mai sunt relevante și, prin urmare, nu sunt discutate aici.

Pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a informațiilor prezentate în cursul procedurii inițiale de evaluare și a motivelor detaliate de reexaminare prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, CHMP recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru Diuver, Torasemidă Teva, Torasemidă-Ratiopharm, Torasemidă, Torasemidă AbZ, Torasemidă Teva Italia, Torasemidă AL și Torasemidă STADA.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- CHMP a luat în considerare procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru autorizațiile de punere pe piață și cererile de autorizare a punerii pe piață pentru medicamentele pentru care componentele clinice și/sau bioanalitice ale studiilor de bioechivalență au fost realizate la Synchron Research Services, o organizație de cercetare pe bază de contract (OCC) cu sediul în Ahmedabad, Gujarat, India, de la înființarea unității sub numele de Synchron Research Services.
- CHMP a examinat datele și informațiile disponibile furnizate în scris și în cursul unei explicații orale de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și de către solicitanți, precum și informațiile furnizate de Synchron Research Services. CHMP a considerat că Synchron Research Services nu a furnizat informații noi care să fi modificat concluziile prezentate în notificările pentru această procedură.
- De asemenea, CHMP a analizat motivele pentru reexaminare prezentate în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.
- CHMP a concluzionat că, pentru autorizațiile de punere pe piață și cererile de autorizare a punerii pe piață menționate în anexa IA, au existat date alternative care au permis stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE sau demonstrarea faptului că substanța activă a medicamentului are o utilizare medicală bine stabilită.
- Comitetul a concluzionat că informațiile care susțin autorizația de punere pe piață/cererea de autorizare a punerii pe piață sunt incorecte și că raportul beneficiu-risc se consideră a fi nefavorabil pentru:
 - medicamentele autorizate pentru care au fost prezentate date alternative de bioechivalență sau o justificare a bioechivalenței pe care CHMP le-a considerat insuficiente pentru a stabili bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE sau, în cazul

medicamentelor cu utilizare bine stabilită, cu medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate sau pentru care nu au fost prezentate date alternative de bioechivalență sau o justificare (anexa IB);

- o cererile de autorizare a punerii pe piață pentru care nu au fost prezentate date alternative de bioechivalență sau o justificare (anexa IB).

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP concluzionează că:

- Autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele pentru care a fost stabilită bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE sau pentru care s-a demonstrat că substanța activă a medicamentului a făcut obiectul unei utilizări medicale bine stabilite (anexa IA) trebuie menținute, deoarece raportul beneficiu-risc al acestor autorizații este considerat favorabil.
- Bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE a fost stabilită pentru Tiansan și poate fi evaluată în continuare de autoritățile naționale competente relevante pentru Arrox plus și Rosuvastatină/ezetimib Alter, enumerate în anexa IA.
- Autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele pentru care nu au fost prezentate date privind bioechivalența sau justificarea bioechivalenței sau în cazul cărora CHMP a considerat aceste date insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE/medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate (anexa IB), trebuie suspendate deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte și, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al acestor autorizații de punere pe piață nu este considerat favorabil.

În vederea ridicării suspendării autorizațiilor de punere pe piață, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte dovezi conform cărora a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul de referință autorizat în UE, pe baza unor date relevante, în conformitate cu cerințele articolului 10 din Directiva 2001/83/CE (de exemplu, prin efectuarea unui studiu de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE) sau, atunci când este cazul pentru medicamente cu utilizare bine stabilită, a fost demonstrată bioechivalența cu medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate.

Unele dintre aceste medicamente autorizate pot fi considerate esențiale de către fiecare stat membru al UE în parte, pe baza evaluării potențialei nevoi medicale nesatisfăcute, în funcție de disponibilitatea unor medicamente alternative adecvate în statul (statele) membru (membre) al(e) UE respectiv(e) și, după caz, de natura bolii care urmează să fie tratată. Atunci când, pe baza acestor criterii, autoritățile naționale competente din statele membre ale UE consideră că un medicament este esențial, suspendarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață vizată (vizate) poate fi amânată pentru o perioadă pe parcursul căreia medicamentul este considerat esențial. Această perioadă de amânare nu poate depăși 24 de luni de la data deciziei Comisiei. Dacă, pe parcursul acestei perioade, statul (statele) membru (membre) al(e) UE consideră că un medicament încetează să mai fie esențial, se aplică suspendarea autorizației de punere pe piață în cauză. Pentru aceste medicamente considerate esențiale de statul (statele) membru (membre) al(e) UE, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să prezinte un studiu de bioechivalență cu medicamentul de referință autorizat în UE/medicamentul menționat în literatura științifică de specialitate în termen de 12 luni de la data deciziei Comisiei.

- d. Cererile de autorizare a punerii pe piață pentru care nu au fost prezentate date sau justificări referitoare la bioechivalență sau în cazul cărora acestea au fost considerate de CHMP insuficiente pentru stabilirea bioechivalenței cu medicamentul de referință autorizat în UE (anexa IB) nu îndeplinesc criteriile de autorizare, deoarece informațiile pe care se bazează autorizațiile de punere pe piață sunt incorecte, iar raportul beneficiu-risc al acestor autorizații nu este considerat favorabil în conformitate cu articolul 26 din Directiva 2001/83/CE.