

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique

L'Agence française de sécurité du médicament (ANSM) a réalisé une inspection du 19 au 23 mai 2014 (référence de l'inspection BPC-141001-FR) sur le site de la société GVK Biosciences Private Limited, dans le parc d'entreprises Swarna Jayanthi, à Ameerpet, Hyderabad 500 038, en Inde. Dans le cadre du présent rapport, GVK Biosciences Private Limited/Clinogent est dénommé ci-après «GVK Bio».

Les résultats suivants ont été consignés dans le rapport de l'inspection française du 2 juillet 2014 auquel GVK Bio a répondu le 18 juillet 2014, et dans le rapport final de l'inspection, qui a été publié le 21 juillet 2014 : des manipulations de données d'électrocardiogrammes (ECG) ont été détectées dans chacun des 9 essais inspectés par l'ANSM. Ces manipulations de données suscitent des doutes quant à l'authenticité de tous les autres dossiers cliniques de ces neuf essais cliniques. Par conséquent, ils ont été considérés par l'ANSM comme non conformes aux Bonnes pratiques cliniques (BPC) et comme non fiables pour appuyer les demandes d'autorisation de mise sur le marché (MAA). Les manipulations de données ont eu lieu au moins entre le mois de juillet 2008 et l'année 2013. La nature systématique des manipulations de données d'ECG, l'étendue de la période pendant laquelle elles ont eu lieu et le nombre de membres du personnel impliqués mettent en évidence de graves déficiences dans le système de qualité en vigueur à la clinique de GVK Bio à Hyderabad. Ils font également ressortir un manque de formation aux BPC, un manque de sensibilisation et de compréhension des membres du personnel de GVK Bio, un manque de compréhension par ces membres de l'importance de l'intégrité des données et des conséquences possibles de leurs actes, ainsi que l'absence d'une vue globale des activités d'essais cliniques menées par les investigateurs.

La gravité des déficiences constatées et la non-conformité aux BPC à la clinique de GVK Bio à Hyderabad soulèvent des questions quant à la fiabilité des études menées entre 2008 et 2014 sur le site inspecté, ainsi que de la partie clinique de tous les autres essais de bioéquivalence menés avant 2008.

Le 4 août 2014, la Commission européenne a procédé à une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Il a été demandé au CHMP d'évaluer l'impact potentiel des résultats sur le rapport bénéfice/risque des produits autorisés sur la base des études issues d'activités cliniques menées sur le site d'inspection. Les médicaments mis en cause figurent sont énumérés dans l'annexe I.

Discussions

La procédure de saisine a débuté le jeudi 25 septembre 2014. Au cours de la réunion plénière de septembre 2014 du CHMP, celui-ci a adopté une LQ destinée aux ORC (organismes de recherche sous contrat) pour préciser si les résultats devraient se limiter à la période 2008-2014, aux essais cliniques spécifiques et/ou aux activités cliniques spécifiques sur le site d'Hyderabad.

Lors de la réunion de novembre 2014, après la présentation des réponses et des informations relatives à l'affaire par GVK Biosciences fournies avant la réunion du CHMP du 22 octobre 2014, le CHMP a conclu que GVK Biosciences Pvt. Ltd. n'avait pas fourni de preuves pour démontrer que le problème se limitait à une période spécifique, à des essais cliniques spécifiques ou à des individus et activités cliniques spécifiques. Par conséquent, le CHMP a conclu que toutes les études de bioéquivalence issues des activités cliniques réalisées sur le site de GVK Biosciences Pvt. Ltd à Hyderabad, en Inde, depuis le début des activités de GVK Biosciences Pvt. Ltd., en 2004, sont considérées comme non fiables pour appuyer le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés par ces activités. Par conséquent, le CHMP a décidé d'étendre la portée de l'examen en incluant également les études réalisées entre 2004 et 2008. Une liste de questions à remettre aux TAMM a été adoptée afin de leur demander de

soumettre des données pour prouver la bioéquivalence pour leur(s) médicament(s) vis-à-vis du médicament de référence de l'UE, le cas échéant.

Suite à la présentation des réponses des TAMM, et en tenant compte de chacune de leurs réponses, les arguments et les données fournies ont été classés en trois catégories.

- Catégorie 1 : Aucune nouvelle demande de dispense d'étude de bioéquivalence ou de données pour établir la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE (hormis des études de BE menées sur le site de GVK Biosciences à Hyderabad)
- Catégorie 2 : Nouvelle demande de dispense d'étude de bioéquivalence soumise
- Catégorie 3 : Nouvelle étude de bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE soumise.

Les discussions sur ce qui précède ont eu lieu au cours de la réunion plénière de décembre 2014 du CHMP au cours de laquelle le CHMP a approuvé la classification mentionnée ci-dessus.

Étude de tous les produits examinés dans le cadre de cette procédure

Lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, la sécurité et l'efficacité ne peuvent être extrapolées du médicament de référence de l'UE au médicament générique, étant donné que la biodisponibilité de la substance active des deux médicaments peut être différente. Si la biodisponibilité du médicament était supérieure à celle du médicament de référence, il en résulterait une exposition des patients à la substance active supérieure à celle prévue, entraînant une augmentation potentielle de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du médicament était inférieure à celle du médicament de référence, il en résulterait une exposition des patients à la substance active inférieure à celle prévue, entraînant une diminution potentielle de l'efficacité, un retard ou même une absence d'efficacité thérapeutique.

Compte tenu de ce qui précède, le rapport bénéfice/risque du médicament, lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, n'est pas positif car il ne peut être exclu qu'il entraîne des problèmes de sécurité/tolérance ou d'efficacité.

En plus des études soumises, certains TAMM ont souligné que les résultats de certains audits et inspections effectués au sein de GVK Biosciences Pvt. Ltd. à Hyderabad, en Inde, ont été positifs et ils ont fait valoir que, dans cette perspective, les études de bioéquivalence menées sur le site peuvent être considérées comme suffisantes pour appuyer une autorisation de mise sur le marché. Toutefois, à la lumière de la nature, de la gravité et de l'étendue des résultats identifiés sur les BPC lors de l'inspection de l'ANSM en mai 2014, ces arguments ne démontrent pas que lesdites études peuvent être fiables. En effet, tous les audits et inspections mentionnés, y compris ceux effectués sur le site depuis les résultats sur les BPC lors de l'inspection de l'ANSM, ne fournissent pas de garanties suffisantes, étant donné qu'ils peuvent ne pas avoir détecté des violations graves des BPC, même si elles existent. Par conséquent, le CHMP ne peut pas exclure, au-delà de tout doute raisonnable, que des violations graves des BPC sur le site aient affecté lesdites études. Par conséquent, le CHMP est d'avis que les études ne sont pas fiables pour établir la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE.

La plausibilité des résultats et des contrôles de l'intégrité des données par les TAMM n'a pas été considérée comme suffisante pour établir la bioéquivalence en se basant sur les études réalisées sur le site de GVK Bio à Hyderabad ni par conséquent acceptable comme base pour une autorisation de mise sur le marché.

Un certain nombre de TAMM ont également fait valoir que les données de pharmacovigilance recueillies sur leurs médicaments n'ont fait ressortir aucun problème qui pourrait être attribué à l'absence de

bioéquivalence, tel qu'une diminution de l'efficacité ou une sécurité et tolérance aggravées. Toutefois, le CHMP est d'avis que l'absence de détection de signaux de pharmacovigilance ne fournit pas de garanties suffisantes, étant donné qu'il n'a pas été établi que les activités de pharmacovigilance peuvent être conçues pour détecter de tels signaux.

Certains TAMM ont soumis des résultats de données de bioéquivalence provenant de médicaments de référence non issus de l'Union européenne. Conformément à l'article 10 de la directive 2001/83/CE, la bioéquivalence vis-à-vis d'un médicament de référence de l'UE doit être établie et, par conséquent, les études mentionnées ci-dessus ne peuvent pas être considérées comme répondant aux critères de l'article 10.

Certains TAMM ont présenté des données de bioéquivalence provenant d'une étude associées à des violations graves non résolues des BPC. Le CHMP a conclu que les violations graves des BPC ne permettent pas d'établir la fiabilité de ces études pour établir la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE.

Médicaments de la catégorie 1

La catégorie englobe les médicaments pour lesquels les TAMM n'ont soumis aucune demande de dispense d'étude de bioéquivalence ou étude de bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE menée dans un site autre que celui de GVK Biosciences Pvt. Ltd. à Hyderabad, en Inde, ou les produits pour lesquels les TAMM n'ont pas répondu. Néanmoins, de nombreux TAMM ont émis des déclarations diverses, comme celles décrites dans la section précédente, concernant le rapport bénéfice/risque des médicaments. Ces déclarations ont été soigneusement évaluées.

En conclusion, en l'absence de preuve de bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE, le CHMP a conclu que l'efficacité et la sécurité des médicaments concernés de la catégorie 1 ne peuvent être établies, et que, par conséquent, le rapport bénéfice/risque ne peut être considéré comme positif.

Médicaments de la catégorie 2

Cette catégorie englobe les médicaments pour lesquels les TAMM ont soumis une demande de dispense d'étude de bioéquivalence (à savoir, nécessité de répondre aux critères de dispense selon le Système de classification biopharmaceutique (BCS, Biopharmaceutics Classification System) comme décrit dans l'annexe III de la ligne directrice concernant les études de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98) pour établir la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'UE.

Pour les produits de l'annexe IA contenant du lévétiracétam, de la lévocétirizine et du métoprolol, le CHMP considère que la demande de dispense d'étude de bioéquivalence est acceptable. La bioéquivalence est, par conséquent, établie et le rapport bénéfice/risque de ces produits reste positif. Par conséquent, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché mises en cause.

Pour les médicaments restants de la catégorie 2 (à savoir les médicaments de l'annexe IB contenant du donépézil), les questions suivantes, excluant la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'UE, ont été soulevées:

- L'absorption au niveau de la cavité buccale ne peut pas être exclue pour la forme orodispersible,
- Différences de composition – le produit testé contient des excipients critiques qui peuvent affecter le profil pharmacocinétique du médicament (absorption).

En l'absence de démonstration de bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments ne peuvent pas être établies, et le rapport bénéfice/risque ne peut donc pas être considéré comme positif. Par conséquent, le CHMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché concernées.

Médicaments de la catégorie 3

Cette catégorie englobe les médicaments pour lesquels les TAMM ont fourni des données issues d'études de bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE autres que celles réalisées sur le site de GVK Biosciences Pvt. Ltd. à Hyderabad, en Inde.

Pour les médicaments suivants de la catégorie 3 (produits figurant dans l'annexe IA contenant du bendroflumétiazide, du bosentan, de la fexofénadine, du lansoprazole, du nébivolol et de la venlafaxine), le CHMP est d'avis que les résultats des essais soumis ont établi la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE. Le rapport bénéfice/risque de ces médicaments reste donc positif. Par conséquent, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché concernées.

Pour le reste des médicaments de la catégorie 3 (produits figurant dans l'annexe IB contenant de la clindamycine, de l'esoméprazole, de la phénoxyéthylpénicilline, de la trimétazidine), les circonstances excluant la démonstration de bioéquivalence avec un médicament de référence de l'UE se rapportent à:

- L'identité du produit testé dans l'étude par rapport au produit autorisé (commercialisé) n'est pas claire
- Le rapport complet de l'étude de bioéquivalence fait défaut. Seule une synthèse de l'étude a été soumise.
- Le produit de référence n'est pas autorisé dans l'UE.
- L'étude de l'état d'équilibre pour un produit à libération modifiée fait défaut.
- L'étude à dose unique pour un produit à libération modifiée fait défaut.
- Seule une synthèse d'une étude pilote a été soumise.
- La date de péremption du produit testé était dépassée au moment de l'étude.
- Le rapport bioanalytique dans sa totalité fait défaut.
- Une dispense d'étude de bioéquivalence pour un dosage plus faible n'est pas acceptable, étant donné que des profils de dissolution comparatifs, conformément à la ligne directrice concernant les études de bioéquivalence, n'ont pas été soumis.

Suite à l'évaluation, le CHMP a noté que les médicaments contenant de la pravastatine devaient être exclus de cette procédure, étant donné qu'ils dépassent la portée de la procédure.

Rapport bénéfice/risque

Ayant pris en compte le rapport d'inspection de l'ANSM, les données disponibles et tous les arguments présentés dans les réponses des TAMM, le CHMP a conclu lors de sa réunion plénière du janvier 2015 qu'en l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'UE, l'efficacité, la sécurité et la tolérance du médicament concerné ne peuvent pas être établies.

En effet, lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, l'efficacité, la sécurité et la tolérance ne peuvent pas être extrapolées du médicament de référence au médicament générique, étant donné que la biodisponibilité de la substance active des deux médicaments peut être différente. Si la biodisponibilité du médicament était supérieure à celle du médicament de référence, il en résulterait une exposition supérieure à celle prévue des patients à la substance active, entraînant une augmentation potentielle de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du médicament était inférieure à celle du médicament de référence, il en résulterait une exposition inférieure à celle prévue des patients

à la substance active, entraînant une diminution potentielle de l'efficacité, un retard ou même une absence d'efficacité thérapeutique. À la lumière de ces incertitudes et des préoccupations concernant l'efficacité, la sécurité et la tolérance qui peuvent en découler, le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés n'est pas positif.

Les conclusions suivantes ont été adoptées par le CHMP sur la base de l'évaluation des réponses des TAMM et après avoir dûment pris en considération tous les arguments présentés par les TAMM:

- Pour les médicaments (annexe IA) pour lesquels des études de bioéquivalence autres que celle(s) effectuée(s) au site de GVK Biosciences à Hyderabad ont été soumises ou pour lesquels il est affirmé qu'ils remplissent les critères de dispense selon le Système de classification biopharmaceutique (BCS, Biopharmaceutics Classification System) décrits dans l'annexe III de la ligne directrice concernant les études de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), médicaments évalués et considérés comme positifs par le CHMP (à savoir médicaments contenant du bendroflumétiazide, du bosentan, de la fexofénadine, du lansoprazole, du lévétiracétam, de la lévocétirizine, du métoclopramide, du nébivolol et de la venlafaxine), le CHMP est d'avis que la bioéquivalence a été établie.

Le rapport bénéfice/risque des médicaments qui figurent dans l'annexe IA reste positif et, par conséquent, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché concernées.

- En ce qui concerne les médicaments (annexe IB) pour lesquels aucune donnée de bioéquivalence n'a été soumise ou pour lesquels les données ont été jugées insuffisantes par le CHMP pour soutenir un rapport bénéfice/risque positif, le CHMP est d'avis que la bioéquivalence avec un médicament de référence autorisé dans l'UE n'a pas été établie et, par conséquent, a conclu que les éléments d'information appuyant la demande d'autorisation de mise sur le marché ne sont pas corrects et que le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés n'est pas positif conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

Par conséquent, le comité recommande la suspension de ces autorisations de mise sur le marché (annexe IB), à moins que le médicament ne soit considéré comme présentant une importance critique par les autorités nationales compétentes concernées. Pour la(es) autorisation(s) de mise sur le marché d'un médicament considéré comme présentant une importance critique, la suspension peut être reportée dans l'État membre/les État(s) membre(s) concerné(s) pour une période qui ne peut pas excéder vingt quatre mois à partir de la décision de la Commission. Si, au cours de cette période, l'État membre/les États membres considère(nt) un médicament comme n'étant plus d'une importance critique, la suspension de l'autorisation de mise sur le marché mise en cause doit s'appliquer.

Pour ces médicaments considérés comme d'une importance critique par les États membres, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent soumettre une étude de bioéquivalence réalisée vis-à-vis du médicament de référence de l'UE dans les 12 mois suivant la décision de la Commission.

Un médicament figurant dans l'annexe IB peut être considéré comme présentant une importance critique par l'État membre/les États membres selon l'évaluation des éventuels besoins médicaux non satisfaits, en tenant compte de la disponibilité des traitements alternatifs appropriés dans l'État membre/les États membres respectif(s) et, le cas échéant, de la nature de la maladie à traiter.

Pour les autorisations de mise sur le marché ayant fait l'objet d'une recommandation de suspension, le CHMP a conclu que la suspension pourrait être levée lorsque la bioéquivalence

par rapport à un médicament de référence aura été établie sur la base d'une étude de bioéquivalence menée vis-à-vis du médicament de référence de l'UE.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP au cours de sa réunion du mois de septembre 2015, une demande de réexamen a été reçue par les titulaires d'AMM suivants.

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma et Labesfal Genéricos (pour Alendronate);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG et Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (pour Irbésartan / Hydrochlorothiazide et pour Irbésartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (RU) Ltd et betapharm Arzneimittel GmbH (pour Dipyridamole et Lévétiracetam);
4. Neo Balkanika (pour Nébivolol);
5. Genericon Pharma Austria (pour Nébivolol).

Pour appuyer leur demande de réexamen, les titulaires des AMM ont soumis des motifs, faisant valoir que le rapport bénéfice/risque de leur(s) produit(s) faisant l'objet d'une suspension de l'AMM, est positif. Les motifs soumis ont été pris en considération et évalués par le CHMP.

Les conclusions du CHMP sur les points soulevés dans les motifs des TAMM sont énoncés ci-dessous.

- **Demande de réexamen pour Alendronate :**

Importance du traitement par Alendronate pour les patients : les TAMM ont avancé l'argument de l'importance du traitement par Alendronate pour les patients et l'importance de la disponibilité continue du médicament pour protéger la santé publique.

Il est reconnu qu'Alendronate occupe une place importante dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Toutefois, la prescription du médicament dont l'AMM a été suspendue peut être remplacée par un autre médicament générique ou par le princeps. En outre, il a été fait référence à l'avis du CHMP dans lequel il est indiqué que chacun des États membres peut considérer des médicaments comme présentant une importance critique selon l'évaluation des éventuels besoins médicaux non satisfaits, en tenant compte de la disponibilité des traitements alternatifs appropriés dans l'État membre/les États membres respectif(s) et, le cas échéant, de la nature de la maladie à traiter. Lorsque, sur la base de ces critères, les autorités nationales compétentes concernées des États membres considèrent qu'un médicament présente une importance critique, la suspension de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché peut être reportée jusqu'à la fin de la période pendant laquelle le médicament est considéré comme présentant une importance critique (période qui ne peut excéder vingt quatre mois à partir de la décision de la Commission).

Le CHMP est d'avis que cet argument ne peut en aucun cas remplacer la nécessité d'établir la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'UE en vue de conclure à un rapport bénéfice/risque positif des médicaments concernés.

Toutes les phases de l'étude n'ont pas été réalisées sur le site de GVK Bio : dans le cadre de la première soumission, le TAMM avait mené une étude de bioéquivalence comparant son produit testé, Alendronate sodique 70 mg en comprimés, avec le princeps européen, Fosamax 70 mg en comprimés, chez des hommes adultes sains à jeun. La phase clinique de l'étude a été effectuée au site de GVK Bio; les phases bioanalytique, pharmacocinétique et statistique de l'étude ont été menées ailleurs par un autre ORC.

De graves constatations ont été mises en évidence sur le site clinique où l'étude a été menée, et compte tenu de la gravité des déficiences constatées, les données obtenues sur le site clinique sont considérées comme n'étant pas fiables par le CHMP. Par conséquent, le CHMP est d'avis que l'analyse

des échantillons de plasma dans un autre ORC ne peut pas l'emporter sur le fait que les données générées ne sont pas fiables.

Le CHMP est d'avis que l'argumentation présentée ci-dessus par les TAMM ne peut en aucun cas remplacer la nécessité d'établir la bioéquivalence avec un médicament de référence de l'UE en vue de conclure à un rapport bénéfice/risque positif des médicaments mis en cause et devrait, par conséquent, être rejetée.

Présentation de nouvelles données scientifiques: les TAMM ont informé le CHMP qu'ils ont débuté des activités en vue d'une nouvelle étude de bioéquivalence. L'information a été notée, mais en l'absence de soumission de données, cette étude de bioéquivalence dans le cadre de la procédure de l'article 31, elle n'a pas été prise en compte dans le réexamen.

Par conséquent, le TAMM doit toujours établir la bioéquivalence avec le médicament de référence de l'UE en vue de conclure à un rapport bénéfice/risque positif du médicament.

Expérience après commercialisation: le TAMM a fait valoir l'expérience après commercialisation à long terme, de près de sept ans, avec les formulations contenant de l'acide alendronique.

Le CHMP a noté que les données de pharmacovigilance rapportées aux autorités compétentes n'ont fait ressortir aucun problème qui pourrait être attribué à l'absence de bioéquivalence, tel qu'une diminution de l'efficacité ou une sécurité et tolérance aggravées. Toutefois, le CHMP considère que les activités de pharmacovigilance pourraient n'avoir pas eu la capacité de détecter un signal à l'égard de l'efficacité ou de la sécurité et la tolérance, et que l'absence de détection de signaux de pharmacovigilance n'offre pas de garanties suffisantes pour conclure à un rapport bénéfice/risque positif en l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence de l'UE.

Enfin, il a été noté que la bioéquivalence d'un médicament générique doit être prouvée conformément aux critères décrits dans l'article 10 de la directive 2001/83/CE et la ligne directrice concernant les études de bioéquivalence.

Pour les raisons qui précèdent, le manque de preuves relatives à la bioéquivalence ne peut être remplacé par les données de l'expérience après commercialisation.

- **Demande de réexamen pour Irbésartan et Irbésartan / Hydrochlorothiazide:**

EB établie par rapport à un médicament de référence non issu de l'Union européenne pour Irbésartan : Pour le dossier d'AMM dans l'UE pour Irbésartan 75, 150 et 300 mg en comprimés, l'étude de bioéquivalence suivante a été menée : étude de bioéquivalence pour Irbésartan 300 mg en comprimés pelliculés vis-à-vis du médicament de référence de l'UE, APROVEL 300 mg en comprimés pelliculés. Par la suite, pour la soumission du dossier du médicament générique australien (AU), une étude de bioéquivalence a été menée pour Irbésartan 300 mg en comprimés pelliculés vis-à-vis du médicament de référence de l'Australie, AVAPRO 300 mg en comprimés pelliculés, provenant du marché australien.

Le TAMM affirme que les données issues de l'étude en Australie sont toujours applicables à l'UE. En outre, le TAMM affirme que l'article 10 de la directive 2001/83/CE offre une marge d'interprétation et qu'il n'est pas spécifiquement mentionné qu'un médicament de référence de l'UE doit être utilisé. Selon le TAMM, ceci est uniquement mentionné dans la ligne directrice concernant les études de bioéquivalence. Finalement, le TAMM précise que répéter l'étude de bioéquivalence confirmerait ce que le TAMM sait déjà, à savoir, qu'Irbésartan, le médicament testé, est bioéquivalent au médicament de référence de l'UE. En l'occurrence, des volontaires seraient inutilement exposés à un médicament, ce qui est éthiquement inacceptable.

Pour les médicaments génériques autorisés conformément à l'article 10(1) de la directive 2001/83/CE, la bioéquivalence établie vis-à-vis d'un médicament de référence est une condition préalable

nécessaire. Ce médicament de référence doit être autorisé dans l'UE dans le cadre des procédures de l'UE au titre de l'article 6 et en conformité avec les exigences de l'UE définies dans l'article 8 de ladite directive.

Sans préjudice de l'obligation susmentionnée, le CHMP a examiné l'argumentation des TAMM et a considéré d'un point de vue scientifique qu'il n'a pas été établi, avec les données fournies, que les médicaments de référence de l'AU et de l'UE sont identiques (par exemple, les sites de fabrication sont inconnus, les compositions quantitatives sont inconnues).

L'étude fournie ne permet pas d'établir la bioéquivalence avec un médicament de référence autorisé dans l'UE. En conclusion, le CHMP est d'avis que les données soumises par les TAMM ne sont pas adaptées pour appuyer un rapport bénéfice/risque positif du médicament.

EB établie par rapport à un médicament de référence non issu de l'Union européenne pour Irbésartan / Hydrochlorothiazide: pour le dossier d'AMM dans l'UE pour Irbésartan/Hydrochlorothiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg et 300 mg/25 mg, l'étude de bioéquivalence suivante a été menée: étude de bioéquivalence pour Irbésartan + Hydrochlorothiazide 300/25mg en comprimés pelliculés vis-à-vis du médicament de référence de l'UE, COAPROVEL 300/25mg en comprimés pelliculés. Par la suite, pour le dossier du médicament générique de l'AU, une étude de bioéquivalence a été menée en utilisant Irbésartan/Hydrochlorothiazide 300mg/25 mg en comprimés pelliculés d'Alembic envers le médicament de référence de l'AU, AVAPRO HCT 300mg en comprimés pelliculés provenant du marché australien.

En se basant sur la même argumentation que celle décrite ci-dessus pour Irbésartan, le TAMM affirme que les données issues de l'étude en AU sont toujours applicables à l'UE. Ayant examiné l'argumentation des TAMM, le CHMP confirme son avis et conclut que les données soumises par les TAMM ne sont pas adaptées pour appuyer un rapport bénéfice/risque positif du médicament.

- **Demande de réexamen pour Lévétiracetam et Dipyridamole :**

Nouvelles données scientifiques : les TAMM ont soumis une demande de dispense d'étude de bioéquivalence pour Lévétiracetam et une nouvelle étude de bioéquivalence pour Dipyridamole. Les TAMM n'ont pas soumis les données scientifiques mentionnées ci-dessus avant l'adoption de l'avis initial.

Ainsi qu'il est stipulé au paragraphe 4 de l'article 62(1) du règlement (CE) n° 726/2004 et au paragraphe 3 de l'article 32(4) de la directive 2001/83/CE, "La procédure de réexamen ne peut porter que sur des points de l'avis identifiés au préalable par le demandeur/TAMM et ne peut être fondée que sur les données scientifiques qui étaient disponibles lorsque le comité a adopté l'avis initial." Par conséquent, ces nouvelles données ne peuvent pas être prises en considération dans le cadre du réexamen.

Inspection positive et historique de l'audit du site GVK Bio à Hyderabad : les TAMM affirment que, sur la base du fait qu'un audit des BPC réalisé par la MHRA sur une étude menée sur le site n'a pas permis d'identifier des violations graves ou majeures des BPC, les conclusions du CHMP, selon lesquelles les études menées sur le site de GVK Bio ne peuvent être fiables pour démontrer la bioéquivalence, ne peuvent être justifiées. Les TAMM affirment également qu'ils ont pris acte de l'avis concernant les audits portant sur les BPC menés par les clients de GVK Bio (à savoir, que les audits n'étaient pas performants, étant donné qu'ils ne permettent pas d'identifier toutes les violations graves des BPC sur le site de GVK Bio). Les TAMM affirment que cette généralisation ne peut être justifiée que si l'on apporte la preuve que les audits ont été correctement menés, preuve qui n'a pas été fournie.

Le CHMP reconnaît qu'un certain nombre d'audits ont été effectués sur le site de GVK Bio à Hyderabad, par des clients de GVK et par des autorités compétentes, sur une longue période, sans identifier de

problèmes graves. Toutefois, le CHMP est d'avis que les conclusions arrêtées par l'ANSM en 2014 étaient graves en termes d'impact sur l'intégrité des études.

Les résultats et les contrôles de l'intégrité des données fournis par les TAMM n'ont pas été jugés suffisants pour surmonter les conclusions de l'inspection de l'ANSM sur le site de GVK Bio à Hyderabad.

En outre, les inspections par les autorités réglementaires suivent un processus d'échantillonnage dans lequel des parties spécifiques d'une activité particulière sont étroitement examinées pour établir si leur déroulement est conforme à toutes les directives et tous les règlements concernés. Cela signifie qu'une inspection particulière dont le résultat est positif ne peut pas être considérée comme une garantie que tous les processus sont gérés de manière adéquate et que les BPC sont conformes. Cela ne permet pas non plus d'ignorer les conclusions d'une inspection ultérieure.

Finalement, le CHMP a conclu que GVK Bio n'a pas fourni de preuves pour démontrer que le problème se limitait à une période spécifique ou à des essais cliniques spécifiques ou à des individus et des activités cliniques spécifiques. Par conséquent, le CHMP a conclu que toutes les études de bioéquivalence dont les activités cliniques ont été menées sur le site de GVK Bio à Hyderabad, en Inde, depuis le début de ces activités de GVK Bio en 2004, sont considérées comme non fiables pour appuyer le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés.

Par conséquent, le CHMP confirme qu'il ne peut pas être exclu, au-delà de tout doute raisonnable, que des violations graves des BPC au site aient affecté l'intégrité des données scientifiques d'autres études de bioéquivalence menées sur le site, et que les études restent, par conséquent, non fiables. Le CHMP est d'avis que ces études ne peuvent pas être utilisées pour établir la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE et par conséquent, pour appuyer une autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique.

- **Demande de réexamen pour Nébivolol de Neo-Balkanika :**

Le TAMM a affirmé qu'il n'a pas reçu la notification officielle de l'inclusion du produit dans la procédure de saisine de l'article 31. Par conséquent, l'information soumise au stade de la procédure de réexamen a été prise en considération afin de sauvegarder le droit de défense de la société.

Neo-Balkanika a soumis l'étude de bioéquivalence (PK-05-035), qui avait déjà été soumise lors de la procédure de saisine pour appuyer les autorisations de mise sur le marché pour Nébivolol 5 mg en comprimés, avec la même composition qualitative et quantitative et les mêmes fabricants. Le CHMP avait déjà évalué cette étude et a conclu qu'elle peut être considérée comme une preuve acceptable de bioéquivalence et que le rapport bénéfice/risque des autorisations de mise sur le marché respectives peut être considéré comme positif.

En conclusion, la bioéquivalence avec un médicament de référence autorisé de l'UE est confirmée et par conséquent, il peut être conclu que le rapport bénéfice/risque de Nébivolol de Neo Balkanika est positif.

- **Demande de réexamen pour Nébivolol de Genericon Pharma Austria**

Le TAMM a soumis une étude de bioéquivalence pour Nébivolol au cours de la procédure de réexamen. Le TAMM n'a pas fait valoir le droit de soumettre les données scientifiques mentionnées ci-dessus pour examen avant l'adoption de l'avis initial.

Ainsi qu'il est stipulé au paragraphe 4 de l'article 62(1) du règlement (CE) n° 726/2004 et au paragraphe 3 de l'article 32(4) de la directive 2001/83/CE, "La procédure de réexamen ne peut porter que sur des points de l'avis identifiés au préalable par le demandeur/TAMM et ne peut être fondée que sur les données scientifiques qui étaient disponibles lorsque le comité a adopté l'avis initial." Par conséquent, ces nouvelles données ne peuvent être prises en considération dans le cadre du réexamen.

- **Conclusion générale du réexamen**

Sur la base de la totalité des données disponibles, y compris les éléments d'information soumis au cours de la procédure initiale d'évaluation et les motifs de réexamen détaillés mis en avant par les TMM, le CHMP:

- a conclu que le rapport bénéfice/risque de Nébivolol/Neo Balkanika est positif. Par conséquent, Nébivolol/Neo Balkanika est inclus dans la liste des médicaments dont le maintien de l'autorisation de mise sur le marché est recommandé;
- a confirmé sa recommandation précédente de suspendre les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE n'a pas été établie.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que

- Le Comité a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments concernés par la procédure de GVK Bio;
- Le Comité a examiné toutes les données disponibles et les éléments d'information fournis par les TMM, ainsi que les éléments d'information fournis par GVK Bio;
- Le Comité a examiné les motifs de réexamen soumis par écrit par les TMM.
- Le Comité a conclu, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, que les éléments d'information fournis pour appuyer l'autorisation de mise sur le marché ne sont pas corrects et que le rapport bénéfice/risque n'est pas positif pour appuyer des autorisations de mise sur le marché de médicaments pour lesquels des données ou justifications de bioéquivalence n'ont pas été soumises ou sont jugées insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE (Annexe IB);
- le Comité a conclu, pour les autorisations de mise sur le marché des médicaments qui figurent dans l'annexe IA contenant du bendroflumétiazide, du bosentan, de la fexofénadine, du lansoprazole, du lévétiracétam, de la lévocétirizine, de l'étochloramide, du nébivolol et de la venlafaxine, que le rapport bénéfice/risque est positif dans les indications approuvées.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande:

- a. La suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels des données ou une justification de bioéquivalence n'ont pas été soumises ou ont été jugées insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE (annexe IB), étant donné que les éléments d'information fournis pour appuyer les autorisations de mise sur le marché ne sont pas corrects et que le rapport bénéfice/risque de ces autorisations de mise sur le marché n'est pas positif conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

Les conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont, le cas échéant, définies dans l'annexe III.

Par conséquent, le CHMP recommande par consensus la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments qui figurent dans l'annexe IB.

Certains de ces médicaments peuvent être considérés comme présentant une importance critique par un des États membres selon l'évaluation des besoins médicaux potentiels non satisfaits, en tenant compte de la disponibilité des traitements alternatifs appropriés dans l'État membre/les États membres respectif(s) et, le cas échéant, de la nature de la maladie à traiter. Lorsque, sur la base de ces critères, les autorités nationales compétentes concernées des États membres considèrent qu'un médicament présente une importance critique, la suspension de(s) l'autorisation(s) de mise sur le marché mise(s) en question peut être reportée jusqu'à la fin de la période pendant laquelle le médicament est considéré comme présentant une importance critique. Cette période de report ne doit pas excéder vingt quatre mois à partir de la décision de la Commission. Si, au cours de cette période, l'État membre/les États membres considère(nt) un médicament comme n'étant plus d'une importance critique, la suspension de l'autorisation/des autorisation(s) de mise sur le marché mise(s) en cause doit s'appliquer. Pour ces médicaments considérés comme présentant une importance critique par l'État membre/les États membres, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent soumettre une étude de bioéquivalence menée vis-à-vis du médicament de référence de l'UE dans les 12 mois suivant la décision de la Commission.

- b. Le maintien des autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels la bioéquivalence vis-à-vis du médicament de référence de l'UE a été établie (annexe IA), étant donné que le rapport bénéfice/risque de ces autorisations de mise sur le marché est positif.