

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para as recomendações de manutenção e suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica

Entre 19 e 23 de maio de 2014, a Agência francesa para os medicamentos (ANSM) realizou uma inspeção (referência da inspeção: GCP-141001-FR) nas instalações da GVK Biosciences Private Limited, Swarna Jayanthi, Ameerpet, Hyderabad 500 038, Índia. For the purpose of this report, GVK Biosciences Private Limited/Clinogent will be hereafter referred to as 'GVK Bio'.

Os seguintes resultados foram comunicados no relatório de inspeção francês datado de 2 de julho de 2014, aos quais a GVK Bio respondeu em 18 de julho de 2014, e no relatório de inspeção final, emitido em 21 de julho de 2014: foram detetadas manipulações dos dados de eletrocardiogramas (ECG) em todos os 9 ensaios inspecionados pela ANSM. Estas manipulações dos dados geram dúvidas sobre a autenticidade de todos os outros registos clínicos destes nove ensaios clínicos. Por conseguinte, foram consideradas pela ANSM como não conformes com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e não fiáveis para apoiar os pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). As manipulações dos dados ocorreram entre pelo menos julho de 2008 e 2013. A natureza sistemática das manipulações dos dados dos ECG, o longo período de tempo durante o qual as mesmas ocorreram e o número de membros do pessoal envolvidos destacam deficiências críticas no sistema de qualidade em vigor na clínica da GVK Bio em Hyderabad. Demonstram também uma falta de formação, consciencialização e compreensão das BPC pelos membros do pessoal da GVK Bio, uma falta de compreensão da importância da integridade dos dados e das possíveis consequências dos seus atos, bem como uma falta de supervisão das atividades dos ensaios clínicos por parte dos investigadores.

A gravidade das deficiências identificadas e a falta de cumprimento das BPC na clínica da GVK Bio em Hyderabad levantam questões sobre a fiabilidade dos estudos realizados entre 2008 e 2014 no local inspecionado, assim como sobre os dados clínicos de todos os outros ensaios de bioequivalência realizados antes de 2008.

A Comissão Europeia deu início a um procedimento de consulta em 4 de agosto de 2014 nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE. Foi solicitado ao CHMP que avaliasse o potencial impacto das conclusões no perfil benefício-risco dos medicamentos autorizados com base nos estudos com atividades clínicas realizadas no local da inspeção. Os medicamentos em causa são enumerados no Anexo I.

Discussão

O procedimento teve início em 25 de setembro de 2014. Durante a reunião plenária do CHMP de setembro de 2014, o CHMP adotou um limite de quantificação (LoQ) para a empresa de investigação sob contrato (CRO - *Contract Research Organization*) com o intuito de esclarecer se os resultados deveriam ser limitados ao período 2008-2014, a ensaios clínicos específicos e/ou a atividades clínicas específicas nas instalações de Hyderabad.

Durante a reunião de novembro de 2014, após a apresentação das respostas da GVK Biosciences, bem como a disponibilização de informações sobre o assunto ao CHMP em 22 de outubro de 2014, o CHMP determinou que a GVK Biosciences Pvt. Ltd. não forneceu provas que demonstrassem que o problema fora confinado a um período de tempo específico ou a ensaios clínicos específicos ou a indivíduos e atividades clínicas específicos. Por conseguinte, o CHMP concluiu que todos os estudos de bioequivalência com atividades clínicas realizadas na GVK Biosciences Pvt. Ltd., em Hyderabad, Índia, desde que a GVK Biosciences Pvt. Ltd. iniciou essas atividades em 2004, não são considerados fiáveis para apoiar o perfil benefício-risco dos medicamentos com os quais estão relacionados. Por conseguinte, o CHMP decidiu alargar o âmbito da revisão e incluir também estudos realizados entre 2004 e 2008. Foi

adotada uma lista de perguntas destinada aos titulares de AIM para solicitar a apresentação de dados para comprovação da bioequivalência dos seus medicamentos relativamente ao medicamento de referência da UE, conforme o caso.

Após a apresentação das respostas dos titulares de AIM, e apesar de ter sido dada devida consideração às respostas de todos os titulares de AIM, os argumentos e os dados fornecidos foram classificados em três categorias.

- Categoria 1: nenhum novo pedido de biodisponibilidade ou dados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (excetuando os estudos de bioequivalência realizados nas instalações da GVK Biosciences Hyderabad)
- Categoria 2: novo pedido de biodisponibilidade apresentado
- Categoria 3: novo estudo de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE apresentado

As discussões sobre o exposto ocorreram durante a reunião plenária do CHMP de dezembro 2014, durante a qual o CHMP aprovou a classificação acima referida.

Considerações para todos os medicamentos revistos no âmbito deste procedimento

Sempre que a bioequivalência não é estabelecida, a segurança e a eficácia não podem ser extrapoladas do medicamento de referência da UE para o medicamento genérico, dado que a biodisponibilidade da substância ativa entre os dois medicamentos pode ser diferente. Se a biodisponibilidade do medicamento for superior à biodisponibilidade do medicamento de referência, tal resultará numa exposição dos doentes à substância ativa mais elevada do que o pretendido, o que pode conduzir a um potencial aumento da incidência ou gravidade dos efeitos adversos. Se a biodisponibilidade do medicamento for inferior à biodisponibilidade do medicamento de referência, tal resultará numa exposição dos doentes à substância ativa mais reduzida do que o pretendido, o que pode conduzir a uma potencial diminuição da eficácia, a um atraso ou mesmo à inexistência de eficácia terapêutica.

Tendo em conta o exposto, o perfil benefício-risco do medicamento no qual a bioequivalência não está estabelecida não é positivo, uma vez que não se pode excluir a possibilidade de problemas de segurança/tolerabilidade ou eficácia.

Além dos estudos apresentados, alguns titulares de AIM destacaram que foram realizadas algumas auditorias e inspeções com um resultado positivo na GVK Biosciences Pvt. Ltd., em Hyderabad, Índia, e argumentaram que, em vista disto, os estudos de bioequivalência realizados no local podem ser invocados como suficientes para suportar uma Autorização de Introdução no Mercado. No entanto, tendo em conta a natureza, a gravidade e a extensão dos resultados em termos de BPC identificados na inspeção da ANSM em maio de 2014, estes argumentos não demonstram que os referidos estudos possam ser invocados. Na verdade, nenhuma das auditorias e inspeções mencionadas, incluindo as que foram realizadas no local desde os resultados em termos de BPC registados pela inspeção da ANSM, oferece garantias suficientes, uma vez que podem não ter detetado violações graves das BPC, mesmo se existentes. Assim, o CHMP não pode excluir, sem margem para dúvidas, a possibilidade de as violações críticas das BPC no local terem afetado os referidos estudos. Por conseguinte, o CHMP considera que os estudos não podem ser invocados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

A plausibilidade dos resultados e os controlos da integridade dos dados pelos titulares de AIM não foram considerados suficientes para demonstrar a bioequivalência com base em estudos realizados nas

instalações da GVK Bio-Hyderabad e, por conseguinte, não foram considerados aceitáveis como base para uma Autorização de Introdução no Mercado.

Diversos titulares de AIM também argumentaram que os dados de farmacovigilância recolhidos referentes aos seus medicamentos não indicavam quaisquer problemas que pudessem ser atribuídos à não bioequivalência, tais como redução da eficácia ou agravamento da segurança e tolerabilidade. No entanto, o CHMP considera que a não identificação de eventuais sinais de farmacovigilância não fornece garantias suficientes, porque não está provado que as atividades de farmacovigilância possam ser concebidas para detetar tais sinais.

Alguns titulares de AIM forneceram resultados de dados de bioequivalência utilizando Medicamentos de Referência fora da UE. De acordo com o artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, é necessário estabelecer a bioequivalência relativamente a um medicamento de referência da UE e, por conseguinte, os estudos acima referidos não podem ser considerados como satisfazendo os critérios do artigo 10.º.

Alguns titulares de AIM apresentaram dados de bioequivalência de um estudo associado a resultados não resolvidos e críticos das BPC. O CHMP concluiu que os resultados críticos das BPC não permitem que esses estudos sejam invocados para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

Medicamentos de Categoria 1

A categoria engloba medicamentos para os quais os titulares de AIM não forneceram qualquer pedido de biodispensa ou estudo de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE produzido num local diferente da GVK Biosciences Pvt. Ltd., em Hyderabad, Índia, ou quando os titulares de AIM não responderam. Não obstante, muitos titulares de AIM forneceram declarações diversas, conforme descrito na secção anterior, relativamente ao perfil benefício-risco dos medicamentos. Essas declarações foram cuidadosamente avaliadas.

Em conclusão, na ausência de demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, o CHMP concluiu que a eficácia e a segurança do medicamento de categoria 1 em causa não podem ser estabelecidas e, como tal, o perfil benefício-risco não pode ser considerado positivo.

Medicamentos de Categoria 2

Esta categoria engloba medicamentos para os quais os titulares de AIM forneceram um pedido de biodispensa (ou seja, reivindicações de cumprimento dos critérios para uma biodispensa com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS - *Biopharmaceutics Classification System*), conforme descrito no Anexo III da Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98) para estabelecer a bioequivalência com um Medicamento de Referência da UE.

Para os medicamentos do Anexo IA contendo Levetiracetam, Levocetirizina e Metoclopramida, o CHMP considera que o pedido de biodispensa é aceitável. A bioequivalência está, por conseguinte, estabelecida e o perfil benefício-risco para estes medicamentos continua a ser positivo. O CHMP recomenda, por conseguinte, a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado em causa.

Para os demais medicamentos da categoria 2 (ou seja, os medicamentos do Anexo IB contendo Donepezilo), foram levantados os seguintes problemas que impedem o estabelecimento de bioequivalência com um Medicamento de Referência da UE:

- Não pode ser excluída a absorção através da cavidade oral com uma formulação orodispersível
- Diferenças de composição: o medicamento experimental contém excipientes críticos que podem afetar o perfil farmacocinético do medicamento (absorção)

Na ausência da demonstração de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE, a eficácia e a segurança destes medicamentos não podem ser estabelecidas e, como tal, o perfil benefício-risco não pode ser considerado positivo. O CHMP recomenda, por conseguinte, a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado em causa.

Medicamentos de Categoria 3

Esta categoria engloba medicamentos para os quais os titulares de AIM forneceram dados obtidos noutros estudos de bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE diferentes do realizado nas instalações da GVK Biosciences Pvt. em Hyderabad, Índia.

Para os seguintes medicamentos da categoria 3 (medicamentos do Anexo IA contendo Bendroflumetiazida, Bosentano, Fexofenadina, Lansoprazol, Nebivolol e Venlafaxina), o CHMP considera que os resultados dos ensaios fornecidos estabelecem a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE. O perfil benefício-risco para estes medicamentos continua a ser, como tal, positivo. O CHMP recomenda, por conseguinte, a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado em causa.

Para os demais medicamentos da categoria 3 (os medicamentos do Anexo IB contendo Clindamicina, Esomeprazol, Fenoximetilpenicilina, Trimetazidina), os problemas que impedem o estabelecimento de bioequivalência com um Medicamento de Referência da UE são os seguintes:

- A identidade do medicamento experimental no estudo com o medicamento autorizado (comercializado) não é clara.
- Falta o relatório completo do estudo de bioequivalência, sendo que apenas foi apresentada uma sinopse do estudo.
- O medicamento de referência não é autorizado na UE.
- Falta o estudo de estado estacionário para um medicamento de libertação modificada.
- Falta o estudo de dose única para um medicamento de libertação modificada.
- Só foi apresentada uma sinopse de um estudo piloto.
- O medicamento experimental já se encontrava expirado no momento do estudo.
- Falta o relatório bioanalítico completo.
- Não é aceitável uma biodisponibilidade para uma dosagem mais baixa, dado que não foi apresentada a dissolução comparativa de acordo com a diretriz de bioequivalência.

Na sequência da avaliação, o CHMP constatou que os medicamentos contendo Pravastatina deveriam ser excluídos deste procedimento como estando fora do âmbito do procedimento.

Perfil benefício-risco

Tendo em conta o relatório de inspeção da ANSM, os dados disponíveis e todos os argumentos apresentados nas respostas dos titulares de AIM, o CHMP concluiu na sua reunião plenária de janeiro de 2015 que, na ausência de demonstração de bioequivalência com um Medicamento de Referência da UE, a eficácia, a segurança e a tolerabilidade do medicamento em causa não podem ser estabelecidas.

Sempre que a bioequivalência não é estabelecida, a eficácia, a segurança e a tolerabilidade não podem ser extrapoladas do medicamento de referência para o medicamento genérico, dado que a biodisponibilidade da substância ativa entre os dois medicamentos pode ser diferente. Se a biodisponibilidade do medicamento for superior à biodisponibilidade do medicamento de referência, tal resultará numa exposição dos doentes à substância ativa mais elevada do que o pretendido, o que pode conduzir a um potencial aumento da incidência ou gravidade dos efeitos adversos. Se a biodisponibilidade do medicamento for inferior à biodisponibilidade do medicamento de referência, tal resultará numa exposição dos doentes à substância ativa mais reduzida do que o pretendido, o que

pode conduzir a uma potencial diminuição da eficácia, a um atraso ou mesmo à inexistência de eficácia terapêutica. À luz destas incertezas e conseqüentes potenciais preocupações de eficácia, segurança e tolerabilidade, o perfil benefício-risco dos medicamentos em causa não é positivo.

As seguintes conclusões foram, em conformidade, adotadas pelo CHMP, com base na avaliação das respostas dos titulares de AIM e depois de ter sido dada devida consideração a todos os argumentos apresentados pelos titulares de AIM:

- No caso dos medicamentos (Anexo IA) para os quais outros estudos de bioequivalência diferentes do(s) realizado(s) nas instalações de Hyderabad da GVK Biosciences ou reivindicações de que os medicamentos cumprem os critérios para uma biodispensa com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), conforme descrito no Anexo III da Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência (CPMP/EWP/QWP/1401/98), foram apresentados, avaliados e considerados positivos pelo CHMP (ou seja, medicamentos contendo Bendroflumetiazida, Bosentano, Fexofenadina, Lansoprazol, Levetiracetam, Levocetirizina, Metoclopramida, Nebivolol e Venlafaxina), o CHMP considera que a bioequivalência foi estabelecida.

O perfil benefício-risco para os medicamentos do Anexo IA continua a ser positivo e o CHMP recomenda, por conseguinte, a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado em causa.

- Relativamente aos medicamentos (Anexo IB) para os quais os dados de bioequivalência não foram apresentados ou foram considerados insuficientes pelo CHMP para apoiar um perfil benefício-risco positivo dos medicamentos em causa, o CHMP considera que a bioequivalência com um medicamento de referência autorizado na UE não foi estabelecida e, por conseguinte, concluiu que as informações que apoiam a Autorização de Introdução no Mercado estão incorretas e que o perfil benefício-risco dos medicamentos em causa não é positivo, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

Por conseguinte, o Comité recomenda que estas Autorizações de Introdução no Mercado (Anexo IB) sejam suspensas, a menos que o medicamento seja considerado crítico por parte das autoridades nacionais competentes relevantes. No caso da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado de um medicamento considerado crítico, a suspensão pode ser adiada no(s) Estado(s)-Membro(s) relevante(s) por um período que não pode exceder 24 meses a partir da Decisão da Comissão. Caso, durante esse período, o(s) Estado(s)-Membro(s) considerar(em) que um medicamento deixou de ser crítico, aplicar-se-á a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado em causa.

Para estes medicamentos considerados críticos pelos Estados-Membros, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado apresentarão um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao Medicamento de Referência da UE no prazo de 12 meses após a Decisão da Comissão.

Um medicamento listado no Anexo IB pode ser considerado crítico pelo(s) Estado(s)-Membro(s) com base na avaliação da potencial necessidade médica ainda por satisfazer, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) respetivo(s) Estado(s)-Membro(s) e, se adequado, a natureza da doença a ser tratada.

No caso das Autorizações de Introdução no Mercado recomendadas para suspensão, o CHMP concluiu que a suspensão poderia ser levantada quando a bioequivalência com um Medicamento de Referência da UE fosse estabelecida, com base num estudo de bioequivalência realizado relativamente ao Medicamento de Referência da UE.

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção do parecer do CHMP na sua reunião de setembro de 2015, foi recebido um pedido de reexame da parte dos seguintes titulares de AIM:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma e Labesfal Genéricos (para o Alendronato);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG e Torrent Pharma GmbH / Torrent Pharma SRL (para o Irbesartan hidrocloreto e o Irbesartan);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd e betapharm Arzneimittel GmbH (para o Dipiridamol e o Levetiracetam);
4. Neo Balkanika (para o Nebivolol);
5. Genericon Pharma Austria (para o Nebivolol).

Em suporte do seu pedido de reexame, os titulares de AIM apresentaram fundamentos para argumentar que o perfil benefício-risco dos seus medicamentos sujeitos a uma suspensão da AIM é positivo. Os fundamentos apresentados foram tidos em conta e avaliados pelo CHMP.

São apresentadas de seguida as conclusões do CHMP relativamente aos pontos abordados nos fundamentos dos titulares de AIM.

- **Pedido de reexame para o Alendronato:**

Importância da terapêutica com o alendronato para os doentes: Os titulares de AIM defendem a importância da terapêutica com o alendronato para os doentes e a disponibilidade contínua do medicamento para salvaguardar a saúde pública.

Reconhece-se que o alendronato ocupa um lugar importante no tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. No entanto, a prescrição das AIM suspensas pode ser reportada a outro genérico ou marca inovadora. Além disso, é feita referência ao parecer do CHMP na qual se declara que os Estados-Membros individuais podem considerar medicamentos como críticos com base na avaliação da potencial necessidade médica ainda por satisfazer, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) respetivo(s) Estado(s)-Membro(s) e, se adequado, a natureza da doença a ser tratada. Quando, com base nestes critérios, as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros consideram que um medicamento é crítico, a suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado em causa pode ser adiada pelo período em que o medicamento é considerado crítico (período que não pode exceder vinte e quatro meses desde a Decisão da Comissão).

O CHMP considera que este argumento não substitui a necessidade de estabelecer a bioequivalência com um medicamento de referência da UE para se concluir quanto ao perfil benefício-risco positivo dos medicamentos em causa.

Nem todas as fases do estudo foram realizadas na GVK Bio: Para a apresentação original, o titular da AIM tinha realizado um estudo de bioequivalência que comparara o seu medicamento experimental Alendronato Sódico 70 mg Comprimidos com o medicamento inovador europeu Fosamax 70 mg Comprimidos em participantes humanos saudáveis, adultos e do sexo masculino, em jejum. A fase clínica foi realizada na GVK Bio; as fases bioanalítica, farmacocinética e estatística do estudo foram realizadas por outra CRO.

Foram identificados achados graves no local clínico onde o estudo foi realizado e, tendo em conta a gravidade das deficiências identificadas, os dados obtidos no local clínico não são considerados fiáveis pelo CHMP. Por conseguinte, o CHMP considera que a análise das amostras de plasma numa outra CRO não supera o facto de que os dados gerados não são fiáveis.

O CHMP considera que o argumento apresentado pelos titulares de AIM não substitui a necessidade de estabelecer a bioequivalência com o medicamento de referência da UE para se concluir quanto ao perfil benefício-risco positivo dos medicamentos em causa e, por conseguinte, deve ser rejeitado.

Apresentação de novos dados científicos: Os titulares de AIM informaram o CHMP de que tinham iniciado atividades para um novo estudo de bioequivalência. A informação foi registada, mas, como não foram apresentados dados deste estudo de bioequivalência no âmbito do procedimento nos termos do artigo 31.º, a mesma não foi considerada na revisão.

Por conseguinte, o titular da AIM mantém a necessidade de estabelecer a bioequivalência com o medicamento de referência da UE para se concluir quanto ao perfil benefício-risco positivo do medicamento.

Experiência de pós-comercialização no mercado: O titular da AIM defende-se com a experiência pós-comercialização no mercado de quase sete anos para as formulações contendo ácido alendrónico.

O CHMP constatou que os dados de farmacovigilância notificados às autoridades competentes não indicavam quaisquer problemas que pudessem ser atribuídos à não bioequivalência, tais como redução da eficácia ou agravamento da segurança e tolerabilidade. No entanto, o CHMP considera ser provável que as atividades de farmacovigilância poderão não ter tido capacidade para detetar um sinal relativo à eficácia ou segurança e tolerabilidade, e a falta de qualquer sinal de farmacovigilância não oferece garantias suficientes para concluir quanto a um perfil benefício-risco positivo na ausência da demonstração de bioequivalência com o medicamento de referência da UE.

Por último, considera-se que a bioequivalência para um medicamento genérico deve ser comprovada de acordo com os critérios descritos no artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE e na Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência.

Pelas razões acima expostas, a falta de comprovação de bioequivalência não pode ser substituída por dados da experiência pós-comercialização no mercado.

- **Pedido de reexame para o Irbesartan e o Irbesartan hidrocloreto:**

BE estabelecida versus PGR não UE para o Irbesartan: Para o dossier da AIM da UE para o Irbesartan 75, 150 e 300 mg comprimidos, foi realizado o seguinte estudo de bioequivalência: estudo de bioequivalência para Irbesartan Comprimidos Revestidos por Película utilizando a dosagem de 300 mg contra o medicamento de referência da UE APROVEL 300 mg Comprimidos Revestidos por Película. Subsequentemente, para a apresentação do dossier genérico australiano (AU), foi realizado um estudo de bioequivalência utilizando Irbesartan Comprimidos Revestidos por Película 300 mg contra o medicamento de referência da AU AVAPRO 300 mg Comprimidos Revestidos por Película com origem no mercado australiano.

O titular da AIM afirma que os dados obtidos no estudo australiano ainda se aplicam à UE. Além disso, o titular da AIM afirma que, no artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, há «espaço para interpretação», e não é especificamente mencionado que deve ser utilizado um medicamento de referência da UE. De acordo com o titular da AIM, isto só é mencionado na Norma Orientadora sobre a investigação da bioequivalência. Por último, o titular da AIM afirma que a repetição do estudo de bioequivalência teria como resultado a confirmação daquilo que o titular da AIM já sabe, ou seja, que o medicamento experimental Irbesartan é bioequivalente com o medicamento de referência da UE. Sendo este o caso, os voluntários seriam desnecessariamente expostos a um medicamento sem uma necessidade clara, o que não é aceitável de um ponto de vista ético.

No caso dos medicamentos genéricos autorizados nos termos do n.º 1 do artigo 10.º da Diretiva 2001/83/CE, o estabelecimento da bioequivalência relativamente a um medicamento de referência é um pré-requisito. Este medicamento de referência tem de ser autorizado na UE no âmbito dos

procedimentos da UE descritos no artigo 6.º e em conformidade com os requisitos da UE definidos no artigo 8.º da referida Diretiva.

Sem prejuízo do requisito acima referido, o CHMP reviu a argumentação dos titulares de AIM e considerou que, de um ponto de vista científico, não ficou estabelecido, com os dados fornecidos, que ambos os medicamentos de referência da AU e UE sejam idênticos (por exemplo, os locais de fabrico são desconhecidos e as composições quantitativas são desconhecidas).

O estudo fornecido não estabelece a bioequivalência com um medicamento de referência autorizado na UE. Em conclusão, o CHMP considera que os dados apresentados pelos titulares de AIM não são adequados para suportar o perfil benefício-risco positivo do medicamento.

BE estabelecida versus PGR não UE para o Irbesartan hidroclorotiazida: Para o dossier da AIM da UE para o Irbesartan/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg, foi realizado o seguinte estudo de bioequivalência: estudo de bioequivalência para Irbesartan + Hidroclorotiazida Comprimidos Revestidos por Película utilizando a dosagem de 300/25 mg contra o medicamento de referência da UE COAPROVEL 300/25 mg Comprimidos Revestidos por Película. Subsequentemente, para a apresentação do dossier genérico da AU, foi realizado um estudo de bioequivalência utilizando o Irbesartan hidroclorotiazida Comprimidos Revestidos por Película 300 mg/25 mg da Alembic contra o medicamento de referência da AU AVAPRO HCT 300 mg Comprimidos Revestidos por Película com origem no mercado australiano.

Com base na mesma argumentação descrita acima para o Irbesartan, o titular da AIM afirma que os dados obtidos no estudo australiano ainda se aplicam à UE. Depois de considerar a argumentação dos titulares de AIM, o CHMP confirma o seu parecer e conclui que os dados apresentados pelos titulares de AIM não são adequados para suportar o perfil benefício-risco positivo do medicamento.

- **Pedido de reexame para o Levetiracetam e o Dipiridamol:**

Novos dados científicos: Os titulares de AIM apresentaram um pedido de biodispensa para o levetiracetam e um novo estudo de bioequivalência para o dipiridamol. Os titulares de AIM não apresentaram os dados científicos supramencionados antes da adoção do parecer inicial.

Conforme previsto no parágrafo 4 do n.º 1 do artigo 62.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e no parágrafo 3 do n.º 4 do artigo 32.º da Diretiva 2001/83/CE, «A revisão só pode ter por objeto os pontos do parecer inicial previamente identificados pelo requerente e só pode basear-se nos dados científicos disponíveis aquando da aprovação do parecer inicial pelo comité.» Por conseguinte, estes dados científicos não podem ser considerados durante o procedimento de reexame.

Inspeção e histórico de auditoria positivos das instalações da GVK Bio Hyderabad: Os titulares de AIM argumentam que, com base no facto de que uma auditoria das BPC efetuada pela MHRA de um estudo realizado no local não conseguiu identificar qualquer violação crítica ou importante das BPC, não se justificam as conclusões do CHMP de que os estudos realizados nas instalações da GVK Bio não podem ser invocados para demonstrar a bioequivalência. Os titulares de AIM também afirmam que têm em conta o parecer relativo às auditorias das BPC realizadas pelos clientes da GVK Bio (o que implica que estas auditorias foram de qualidade inferior porque não identificaram quaisquer violações graves das BPC nas instalações da GVK Bio). Os titulares de AIM argumentam que esta generalização só se justifica se forem fornecidas provas de que as auditorias individuais não foram realizadas de forma adequada, sendo que nenhuma prova desse tipo foi fornecida.

O CHMP reconhece que foi realizada uma série de auditorias pelos clientes da GVK e de inspeções pelas autoridades competentes na GVK Bio-Hyderabad durante um longo período de tempo sem a identificação de achados críticos. No entanto, o CHMP considera que os achados da ANSM em 2014 foram graves em termos de impacto na integridade dos estudos.

Os resultados e os controlos de integridade dos dados pelos titulares de AIM não foram considerados suficientes para anular os achados obtidos na inspeção da ANSM às instalações da GVK Bio-Hyderabad.

Além disso, as inspeções por parte das autoridades reguladoras seguem um processo de amostragem no qual partes específicas de uma determinada atividade são analisadas em detalhe para determinar se a sua realização cumpriu todas as normas orientadoras e regulamentos pertinentes. Isto significa que um resultado bem-sucedido numa inspeção específica não pode ser tomado como uma garantia de que todos os processos são corretamente executados e compatíveis com as BPC. Também não permite ignorar os achados de uma inspeção anterior.

Por último, o CHMP determinou que a GVK Bio não forneceu provas que demonstrassem que o problema fora confinado a um período de tempo específico ou a ensaios clínicos específicos ou a indivíduos e atividades clínicas específicos. Por conseguinte, o CHMP concluiu que todos os estudos de bioequivalência com atividades clínicas realizadas na GVK Bio, em Hyderabad, Índia, desde que a GVK Bio iniciou essas atividades, em 2004, não são considerados fiáveis para apoiar o perfil benefício-risco dos medicamentos com os quais estão relacionados.

Por conseguinte, o CHMP confirma não ser possível excluir, sem margem para dúvidas, que violações críticas das BPC no local não afetaram a integridade dos dados científicos de outros estudos de bioequivalência realizados no local e que, como tal, os estudos continuam a não ser fiáveis. O CHMP considera que estes estudos não podem ser utilizados para estabelecer a bioequivalência com o medicamento de referência da UE e, por conseguinte, para apoiar uma Autorização de Introdução no Mercado de genéricos.

- **Pedido de reexame para o Nebivolol Neo-Balkanika:**

O titular da AIM alegou que não tinha recebido a notificação oficial da inclusão do medicamento no procedimento de consulta previsto no artigo 31.º. Por conseguinte, a informação apresentada na fase de reexame foi levada em consideração para salvaguardar o direito de defesa da empresa.

A Neo-Balkanika apresentou o estudo de bioequivalência (PK-05-035) que já tinha sido apresentado durante o procedimento de consulta em suporte das Autorizações de Introdução no Mercado de Nebivolol 5 mg comprimidos, com a mesma composição qualitativa e quantitativa e os mesmos fabricantes. O CHMP já tinha avaliado este estudo e concluíra que o mesmo pode ser considerado uma prova aceitável de bioequivalência e que o perfil benefício-risco das respetivas Autorizações de Introdução no Mercado pode ser considerado positivo.

Em conclusão, a bioequivalência com um medicamento de referência autorizado na UE confirma-se e, por conseguinte, é possível concluir que o perfil benefício-risco do Nebivolol/Neo Balkanika é positivo.

- **Pedido de reexame para o Nebivolol Genericon Pharma Austria**

O titular da AIM apresentou um estudo de bioequivalência para o Nebivolol no decorrer do reexame. Os titulares de AIM não exerceram o direito de apresentar os dados científicos supramencionados para avaliação antes da adoção do parecer inicial.

Conforme previsto no parágrafo 4 do n.º 1 do artigo 62.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004 e no parágrafo 3 do n.º 4 do artigo 32.º da Diretiva 2001/83/CE, «A revisão só pode ter por objeto os pontos do parecer inicial previamente identificados pelo requerente e só pode basear-se nos dados científicos disponíveis aquando da aprovação do parecer inicial pelo comité.» Por conseguinte, estes dados científicos não podem ser considerados durante o procedimento de reexame.

- **Conclusão global do reexame**

Com base na totalidade dos dados disponíveis, incluindo as informações apresentadas durante o procedimento de avaliação original e os fundamentos detalhados para o reexame apresentados pelos titulares de AIM, o CHMP:

- concluiu que o perfil benefício-risco do Nebivolol/Neo Balkanika é positivo e que, por conseguinte, o Nebivolol/Neo Balkanika está incluído na lista de medicamentos recomendados para a manutenção da Autorização de Introdução no Mercado,
- confirmou a sua recomendação anterior de suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado nos medicamentos para os quais não foi estabelecida a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, relativamente aos medicamentos abrangidos pelo procedimento da GVK Bio,
- o Comité reviu todos os dados disponíveis e informações fornecidas pelos titulares de AIM, bem como informações fornecidas pela GVK Bio,
- o Comité teve em conta os fundamentos para reexame apresentados pelos titulares de AIM por escrito,
- o Comité concluiu, em conformidade com o artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, que as informações que apoiam a Autorização de Introdução no Mercado estão incorretas e que o perfil benefício-risco dos medicamentos em causa não é positivo para as Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos para os quais não foram apresentados dados ou justificação de bioequivalência ou que os apresentados foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (anexo IB),
- o Comité concluiu, para as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos do Anexo IA contendo Bendroflumetiazida, Bosentano, Fexofenadina, Lansoprazol, Levetiracetam, Levocetirizina, Metoclopramida, Nebivolol e Venlafaxina, que o perfil benefício-risco é positivo nas indicações aprovadas,

o CHMP recomenda, por conseguinte, em conformidade com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE:

- a. Suspender as Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos para os quais não foram apresentados dados ou justificação de bioequivalência ou os apresentados foram considerados insuficientes pelo CHMP para estabelecer a bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IB), na medida em que as informações que apoiam a Autorização de Introdução no Mercado estão incorretas e o perfil benefício-risco destas Autorizações de Introdução no Mercado não é positivo, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.

A condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado, conforme aplicável, é apresentada no Anexo III.

Por conseguinte, o CHMP recomenda por consenso a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo IB.

Alguns destes medicamentos podem ser considerados críticos por parte do Estado-Membro individual, com base na avaliação da potencial necessidade médica ainda por satisfazer, considerando a disponibilidade de medicamentos alternativos adequados no(s) respetivo(s) Estado(s)-Membro(s) e, se adequado, a natureza da doença a ser tratada.

Quando, com base nestes critérios, as autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros consideram que um medicamento é crítico, a suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado em causa pode ser adiada pelo período em que o medicamento é considerado crítico. Este período de diferimento não pode exceder 24 meses a partir da Decisão da Comissão. Caso, durante esse período, o(s) Estado(s)-Membro(s) considerar(em) que um medicamento deixou de ser crítico, aplicar-se-á a suspensão da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado em causa.

Para estes medicamentos considerados críticos pelo(s) Estado(s)-Membro(s), os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado apresentarão um estudo de bioequivalência realizado relativamente ao Medicamento de Referência da UE no prazo de 12 meses a contar da Decisão da Comissão.

- b. Manter a(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado de medicamentos para os quais tenha sido estabelecida bioequivalência relativamente ao medicamento de referência da UE (Anexo IA) dado que o perfil benefício-risco destas AIM é positivo.