

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de las recomendaciones para el mantenimiento y la suspensión de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica

La Agencia Francesa de Medicamentos (ANSM) realizó una inspección entre el 19 y el 23 de mayo de 2014 (referencia de la inspección GCP-141001-FR) en «GVK Biosciences Private Limited», Swarna Jayanthi Commercial Complex, Ameerpet, Hyderabad 500 038, India. Para los fines del presente este informe, en lo sucesivo GVK Biosciences Private Limited/Clinogent como «GVK Bio».

En el informe de inspección de las autoridades francesas, fechado el 02 de julio de 2014, al que GVK Bio respondió el 18 de julio de 2014 y en el informe de inspección definitivo, que se dio a conocer el 21 de julio de 2014, se dieron a conocer las siguientes conclusiones: se detectaron manipulaciones de los datos de los electrocardiogramas (ECG) en todos y cada uno de los 9 ensayos clínicos inspeccionados por la ANSM. Estas manipulaciones de los datos arrojan dudas sobre la veracidad de todos los restantes registros clínicos de estos 9 ensayos. En consecuencia, la ANSM consideró que ni cumplían las normas de buena práctica clínica (BPC) ni reunían fiabilidad para apoyar las solicitudes de autorización de comercialización (SAC). Las manipulaciones de los datos tuvieron lugar entre, como mínimo, de 2008 y 2013. La naturaleza sistemática de las manipulaciones de datos en los ECG, el prolongado periodo de tiempo durante el que se llevaron a cabo y el número de miembros del personal implicados ponen de relieve graves deficiencias dentro del sistema de calidad instaurado en la clínica de GVK Bio sita en Hyderabad. Dichas manipulaciones revelan asimismo carencias de formación en buenas prácticas clínicas (BPC), falta de concienciación y de comprensión por parte de los miembros del personal de GVK Bio, desconocimiento de la importancia que reviste la integridad de los datos y las posibles consecuencias de sus actos, así como ausencia de una visión de conjunto de las actividades que rodean a un ensayo clínico por parte de los investigadores.

La gravedad de las deficiencias percibidas y la falta de cumplimiento de las normas de BPC en la clínica de GVK Bio en Hyderabad plantean interrogantes sobre la fiabilidad de los estudios realizados entre 2008 y 2014 en el centro inspeccionado, así como la parte clínica de todos los demás ensayos de bioequivalencia practicados antes de 2008.

El 4 de agosto de 2014, la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. Se solicitó al CHMP que evaluara la posible repercusión de las conclusiones sobre la relación beneficio/riesgo de los productos autorizados sobre la base de estudios acompañados de actividades clínicas practicadas en el centro inspeccionado. Los medicamentos afectados se enumeran en el Anexo I.

Debate

El procedimiento se inició el 25 de septiembre de 2014. Durante la sesión plenaria del CHMP, de septiembre de 2014, el Comité determinó un límite de cuantificación para la CRO a fin de clarificar si las conclusiones debían circunscribirse al periodo 2008-2014, a ensayos clínicos específicos y/o a actividades clínicas concretas en el centro sito en Hyderabad.

Durante la sesión de noviembre de 2014, una vez que GVK Bio había presentado las respuestas y hubiera facilitado información sobre la cuestión previa a la sesión del CHMP del 22 de octubre de 2014, el Comité determinó que GVK Biosciences Pvt. Ltd. no había aportado pruebas que demostraran que el problema se limitaba a un periodo determinado, a ensayos clínicos específicos, o a individuos y actividades clínicas concretas. El CHMP, por consiguiente, concluyó que ninguno de los estudios de bioequivalencia con actividades clínicas realizados en el centro de GVK Biosciences Pvt. Ltd. en Hyderabad, India, desde que GVK Biosciences Pvt. Ltd. inició sus actividades en 2004, se considera fiable para apoyar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos relacionados. En conclusión, el

CHMP decidió ampliar el alcance de la revisión incluyendo también los estudios realizados entre 2004 y 2008. Se elaboró una lista de preguntas para los TAC en la que se solicitaba la presentación de datos que demostraran la bioequivalencia de sus medicamentos respecto al medicamento de referencia de la UE, como correspondiera.

Tras la presentación de las respuestas de los TAC y tomando debidamente en cuenta cada una de las réplicas, los argumentos y datos proporcionados fueron clasificados en tres categorías.

- Categoría 1: Ninguna nueva solicitud de bioexención o nuevos datos para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (excepto los estudios de bioequivalencia realizados en el centro de GVK Bio en Hyderabad)
- Categoría 2: Presentada nueva solicitud de bioexención
- Categoría 3: Presentado nuevo estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE

Durante la sesión plenaria del CHMP de diciembre de 2014 se debatió todo lo anterior y el Comité aprobó la mencionada clasificación.

Aspectos que deben tenerse en cuenta para todos los productos revisados en el marco de este procedimiento

Cuando no se ha demostrado la bioequivalencia, la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia de la UE no puede extrapolarse al producto genérico, ya que la biodisponibilidad del principio activo puede diferir entre ambos fármacos. Si la biodisponibilidad del producto era superior a la biodisponibilidad del medicamento de referencia, podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo superior a lo esperado, lo que podría incrementar la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas. Si la biodisponibilidad del producto es menor que la del medicamento de referencia, podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo más baja de la pretendida, lo que podría disminuir la eficacia o retrasar, e incluso suprimir, el efecto terapéutico.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la relación beneficio/riesgo del medicamento, cuando no se ha demostrado su bioequivalencia, no es positiva, ya que no cabe excluir la posibilidad de que dé lugar a problemas de seguridad/tolerabilidad o eficacia.

Además de los estudios presentados, determinados TAC han señalado que se han llevado a cabo algunas auditorías e inspecciones con resultados positivos en las instalaciones de GVK Biosciences Pvt. Ltd. en Hyderabad, India, y sostuvieron que, en vista de ello, los estudios de bioequivalencia realizados en el centro pueden considerarse lo suficientemente fiables como para respaldar una autorización de comercialización. No obstante, habida cuenta de la naturaleza, gravedad y alcance de las deficiencias en materia de BPC detectados durante la inspección de la ANSM de mayo de 2014, tales argumentos no demuestran que dichos estudios puedan ser fiables. De hecho, ninguna de las mencionadas auditorías e inspecciones, incluidas las realizadas en el centro desde que la inspección de la ANSM detectase los fallos de BPC, ofrece suficientes garantías, ya que podrían no haber detectado infracciones graves de la BPC aun cuando hubieran estado presentes. En consecuencia, el CHMP no puede excluir, más allá de toda duda razonable, que las infracciones graves detectadas en el centro en materia de BCP hayan afectado a dichos estudios. Por lo tanto, el CHMP considera no es posible fiarse de los estudios para determinar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

La congruencia de los resultados y los controles de integridad de los datos efectuados por los TAC se consideraron insuficientes para determinar la bioequivalencia basada en los estudios realizados en el

centro de GVK Bio en Hyderabad y, por tanto, tampoco aceptables como base para una autorización de comercialización.

Algunos TAC alegaron también que los datos de farmacovigilancia recopilados sobre sus medicamentos no han puesto de manifiesto ningún problema que pudiera atribuirse a una falta de bioequivalencia, como menor eficacia o peor seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, el CHMP considera que el hecho de que no se hayan identificado señales procedentes de la farmacovigilancia no proporciona garantías suficientes, ya que no se ha demostrado que las actividades de farmacovigilancia estén diseñadas para detectar ese tipo de señales.

Algunos TAC han aportado resultados de los datos de bioequivalencia utilizando productos de referencia que no proceden de la UE. Según el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, es preciso demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE y, por tanto, no puede considerarse que los estudios arriba mencionados cumplan los criterios del artículo 10.

Algunos TAC han aportado datos de bioequivalencia de un estudio asociado a graves deficiencias de BPC no resueltas. El CHMP llegó a la conclusión de que los graves fallos de BPC cuestionan la fiabilidad de estos estudios para demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Medicamentos de la categoría 1

Esta categoría engloba aquellos productos para los que los TAC no han presentado ninguna solicitud de bioexención o estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, procedente de centros distintos de las instalaciones de GVK Biosciences Pvt. Ltd. en Hyderabad, India, o sobre los cuales el TAC no ha ofrecido ninguna respuesta. No obstante, muchos TAC presentaron diversas alegaciones, como se describe en la sección anterior, respecto a la relación beneficio/riesgo del medicamento. Dichas alegaciones fueron cuidadosamente evaluadas.

En suma, a falta de poder demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, el CHMP llegó a la conclusión de que no puede demostrarse la eficacia y seguridad de los medicamentos englobados en la categoría 1 y, por tanto, la relación beneficio/riesgo no puede considerarse positiva.

Medicamentos de la categoría 2

Esta categoría engloba aquellos medicamentos para los que los TAC han presentado una solicitud de bioexención, es decir, declaraciones de que cumplen los criterios de bioexención basados en un sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) tal como se describe en el Apéndice III de la Directriz europea de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98), para demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Para los productos del Anexo IA que contienen levetiracetam, levocetirizina y metoclopramida, el CHMP considera que la solicitud de bioexención es aceptable. La bioequivalencia queda, por lo tanto, demostrada y la relación beneficio/riesgo de estos productos continúa siendo positiva. En consecuencia, el CHMP recomienda mantener las autorizaciones de comercialización concernidas.

Para el resto de los medicamentos de la categoría 2 (a saber, los productos del Anexo IB que contienen donepezilo), se plantearon las cuestiones siguientes que no permiten demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE:

- No puede excluirse la absorción a través de la cavidad bucal para una formulación bucodispersable

- Diferencias en la composición: los productos sometidos a ensayo contienen excipientes clave que pueden afectar al perfil farmacocinético del medicamento (absorción).

A falta de pruebas de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, no puede demostrarse la eficacia y seguridad de estos medicamentos y, por tanto, la relación beneficio/riesgo no puede considerarse positiva. En consecuencia, el CHMP recomienda suspender las autorizaciones de comercialización concernidas.

Medicamento de la categoría 3

Esta categoría engloba aquellos productos para los que los TAC han presentado datos de otros estudios de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, distintos de los realizados en la sede de GVK Biosciences Pvt. Ltd. en Hyderabad, India.

Para los siguientes medicamentos de la categoría 3 (productos del Anexo IA que contienen bendroflumetiazida bosentán, fexofenadina, lansoprazol, nebivolol y venlafaxina) el CHMP considera que los resultados de los ensayos clínicos facilitados demuestran la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE. La relación beneficio/riesgo de estos medicamentos continúa siendo positiva. En consecuencia, el CHMP recomienda mantener las autorizaciones de comercialización concernidas.

Para los restantes medicamentos de la categoría 3 (a saber, los productos del Anexo IB que contienen clindamicina, esomeprazol, fenoximetilpenicilina y trimetazidina) las cuestiones siguientes no permiten demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE:

- La identidad del producto sometido a ensayo en el estudio con el producto autorizado (comercializado) no está clara.
- No se dispone del informe completo del estudio de bioequivalencia, ya que solo se ha presentado una sinopsis del estudio.
- El producto de referencia no está autorizado en la UE.
- No se dispone del estudio en estado constante para un producto de liberación modificada.
- No se dispone del estudio de dosis única para un producto de liberación modificada.
- Solo se ha presentado una sinopsis de un estudio piloto.
- El producto sometido a ensayo había caducado en el momento del estudio.
- No se dispone del estudio bioanalítico completo.
- No es aceptable una bioexención para una concentración más baja, ya que no se ha presentado una disolución comparativa acorde con la Directriz europea de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Tras la evaluación, el CHMP señaló que los medicamentos que contienen pravastatina debían excluirse de este procedimiento ya que trascienden el ámbito del mismo.

Relación beneficio/riesgo

Teniendo en cuenta el informe de inspección de la ANSM, los datos disponibles y todos los argumentos presentados en las respuestas de los TAC, el CHMP, en la sesión plenaria de enero de 2015, llegó a la conclusión de que, a falta de pruebas que demuestren la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, no es posible determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del medicamento concernido.

De hecho, donde no se ha demostrado la bioequivalencia, no es posible extrapolar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del medicamento de referencia al producto genérico, ya que la biodisponibilidad del principio activo puede diferir entre ambos medicamentos. Si la biodisponibilidad del producto es superior a la del medicamento de referencia, podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo superior a la prevista, lo que podría incrementar la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas. Si la biodisponibilidad del producto es menor que la del medicamento de referencia, podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo inferior a la prevista, lo

que podría disminuir la eficacia o retrasar, e incluso suprimir, el efecto terapéutico. A la luz de estas incertidumbres y de los posibles problemas de eficacia, seguridad y tolerabilidad, la relación beneficio/riesgo de los medicamentos concernidos no es positiva.

Por consiguiente, tras evaluar las respuestas de los TAC y estudiar todos los argumentos presentados por ellos, el CHMP llegó a las siguientes conclusiones:

- En el caso de los medicamentos (Anexo IA) para los que se han presentado, evaluado y considerado positivos por el CHMP datos de otros estudios de bioequivalencia procedente de centros de GVK Bio diferentes del de Hyderabad, India, o declaraciones de que los medicamentos cumplen los criterios de bioexención basados en un sistema de clasificación biofarmacéutica tal como se describe en el Apéndice III de la Directriz europea de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98) (es decir, medicamentos que contienen bendroflumetiazida, bosentán, fexofenadina, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizina, metoclopramida, nebivolol y venlafaxina) el Comité considera que se ha demostrado la bioequivalencia.

La relación beneficio/riesgo de los productos del Anexo IA continúa siendo positiva y, en consecuencia, el CHMP recomienda mantener las autorizaciones de comercialización concernidas.

- En lo que se refiere a los medicamentos (Anexo IB) para los que no se han presentado datos de bioequivalencia, o el CHMP ha considerado los datos presentados insuficientes para respaldar una relación beneficio/riesgo positiva de los medicamentos concernidos, el Comité considera que no se ha demostrado la bioequivalencia con un medicamento de referencia autorizado en la UE y, por tanto, concluye que la información de respaldo a la autorización de comercialización es incorrecta y que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos concernidos no es positiva, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

El Comité, por tanto, recomienda suspender dichas autorizaciones de comercialización (Anexo IB), a menos que las correspondientes autoridades nacionales competentes consideren el medicamento de vital importancia. En el caso de las autorizaciones de comercialización de un medicamento consideradas de vital importancia, la suspensión puede aplazarse, en los Estados miembros que corresponda, durante un periodo no superior a 24 meses a partir de la decisión de la Comisión. Si, en cualquier momento de dicho periodo, un Estado miembro deja de considerar el medicamento de vital importancia, se aplicará la suspensión de la autorización de comercialización concernida.

Para aquellos medicamentos considerados de vital importancia por los Estados miembros, los TAC deben presentar un estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE en los 12 meses posteriores a la decisión de la Comisión.

Los Estados miembros pueden considerar un medicamento del anexo IB como de vital importancia si creen que existen posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si es el caso, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse.

Para las autorizaciones de comercialización cuya suspensión se recomienda, el CHMP considera que la suspensión puede levantarse si se demuestra la bioequivalencia mediante un estudio efectuado en relación con el medicamento de referencia de la UE.

Procedimiento de reexamen

Como resultado de la aprobación del dictamen del CHMP durante la reunión de enero de 2015, se recibió una solicitud de reexamen enviada por los TAC siguientes:

1. Ranbaxy, Basics GmbH, Takeda Belgium, Pensa Pharma y Labesfal Genéricos (para alendronato);
2. Heumann Pharma GmbH & co. Generica KG, y Torrent Pharma GmbH/Torrent Pharma SRL (para irbesartán/hidroclorotiazida e irbesartán);
3. Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd y Betapharm Arzneimittel GmbH (para dipiridamol y levetiracetam);
4. Neo Balkanika (para nebivolol);
5. Genericon Pharma Austria (para nebivolol).

Para respaldar su solicitud de reexamen, los TAC presentaron argumentos para sostener que la relación beneficio/riesgo de sus productos sujetos a una suspensión de la autorización de comercialización es positiva. El CHMP sopesó y evaluó los argumentos presentados.

Las conclusiones del CHMP sobre los puntos planteados en los argumentos de los TAC se ofrecen a continuación.

- **Solicitud de reexamen para alendronato:**

Importancia del tratamiento con alendronato para los pacientes: Los TAC abogan por la importancia del tratamiento con alendronato para los pacientes, así como en favor de la disponibilidad continuada del medicamento en bien de la salud pública.

Se reconoce que el alendronato es importante en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Sin embargo, la prescripción de las autorizaciones de comercialización suspendidas puede transferirse a la de otro genérico o la marca original. Además, en el dictamen del CHMP se indica que los Estados miembros pueden considerar los medicamentos de vital importancia, basándose en posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si es el caso, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse. Si, conforme a estos criterios, las correspondientes autoridades nacionales competentes de los Estados miembros consideran el medicamento de vital importancia, la suspensión de las autorizaciones de comercialización concernidas puede aplazarse durante el periodo en el cual el medicamento se considere de vital importancia (periodo que no puede ser mayor de 24 meses a partir de la decisión de la Comisión).

El CHMP considera que este argumento no puede sustituir a la necesidad de demostrar la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE para poder concluir que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos concernidos es positiva.

No todas las fases del estudio se han llevado a cabo en GVK Bio: Para la presentación original, los TAC habían llevado a cabo un estudio de bioequivalencia que comparó su producto sometido a ensayo, alendronato sódico 70 mg comprimidos, con el producto europeo original, Fosamax 70 mg comprimidos, en varones adultos sanos, administrado en ayunas. La fase clínica se realizó en GVK Bio; las fases bioanalítica, farmacocinética y estadística del estudio corrieron a cargo de otra CRO.

Se detectaron graves deficiencias en el centro clínico en el que se llevó a cabo el estudio y, en vista de la importancia de dichas deficiencias, el CHMP consideró que los datos obtenidos en dicho centro no eran fiables. En consecuencia, el CHMP considera que el análisis de las muestras de plasma por otro CRO no puede compensar el hecho de que los datos obtenidos no son fiables.

El CHMP considera que el argumento anterior presentado por los TAC no puede sustituir a la necesidad de demostrar la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE para poder concluir que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos concernidos es positiva.

Presentación de nuevos datos científicos: Los TAC notificaron al CHMP que habían comenzado las actividades para un nuevo estudio de bioequivalencia. Se tomó nota de la información, pero como no se han presentado datos procedentes de este estudio de bioequivalencia conforme al procedimiento establecido en el artículo 31, no se han tenido en cuenta en esta revisión.

Por consiguiente, los TAC aún deben demostrar la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE para poder concluir que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos concernidos es positiva.

Experiencia posterior a la comercialización: Los TAC alegaron una larga experiencia posterior a la comercialización, de 7 años como mínimo, para las formulaciones con ácido alendrónico.

El CHMP admitió que los datos de farmacovigilancia notificados a las autoridades competentes no han puesto de manifiesto ningún problema que pudiera ser atribuido a una falta de bioequivalencia, como menor eficacia o peor seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, el CHMP considera que las actividades de farmacovigilancia probablemente carecen de capacidad para detectar señales relativas a la eficacia o a la seguridad y tolerabilidad, por lo que la ausencia de señales no ofrece suficientes garantías para determinar una relación beneficio/riesgo positiva cuando falta la demostración de bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE.

Por último, se ha señalado que la bioequivalencia para un producto genérico debe demostrarse conforme a lo establecido en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE y la Directriz europea de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Por los motivos mencionados, la falta de pruebas de bioequivalencia no puede sustituirse con datos de la experiencia posterior a la comercialización.

- **Solicitud de reexamen para irbesartán e irbesartán /hidroclorotiazida:**

Bioequivalencia demostrada frente a un medicamento de referencia de un tercer país para irbesartán:

Para el expediente de autorización de comercialización en la UE de irbesartán 75, 150 y 300 mg comprimidos, se ha llevado a cabo el siguiente estudio de bioequivalencia: estudio de bioequivalencia para irbesartán 300 mg comprimidos recubiertos con película, respecto al producto de referencia en la UE, APROVEL 300 mg comprimidos recubiertos con película. Posteriormente, para la presentación del expediente del genérico en Australia (AU) se realizó un estudio de bioequivalencia con irbesartán 300 mg comprimidos recubiertos con película, respecto al producto de referencia en AU, AVAPRO 300 mg comprimidos recubiertos con película, procedente del mercado australiano.

Los TAC afirman que los datos obtenidos en el estudio de AU también son aplicables a la UE. Además, los TAC sostienen que en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE hay «margen para la interpretación» y que no se menciona expresamente que deba utilizarse un producto de referencia en la UE. Según los TAC, esto solo se menciona en la Directriz europea de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Por último, los TAC señalan que la repetición del estudio de bioequivalencia solo confirmaría lo que ya conocemos, es decir, que el producto irbesartán sometido a ensayo es bioequivalente respecto al producto de referencia en la UE. En tal caso, los voluntarios que participen en el estudio se expondrían a un medicamento sin que exista una necesidad clara para ello, lo cual no es aceptable desde el punto de vista ético.

Para los productos genéricos autorizados en virtud del artículo 10, apartado (1) de la Directiva 2001/83/CE, demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE constituye un requisito previo. Este medicamento de referencia debe estar autorizado en la UE, conforme a los

procedimientos de la UE descritos en el artículo 6 y de acuerdo con los requisitos de la UE definidos en el artículo 8 de la mencionada Directiva.

Sin perjuicio del requisito anterior, el CHMP examinó los argumentos de los TAC y consideró que, desde una perspectiva científica, no se ha demostrado con los datos facilitados que ambos productos de referencia, el de AU y el de la UE, sean idénticos (p. ej., se desconocen los centros de fabricación y las composiciones cuantitativas).

El estudio facilitado no demuestra la bioequivalencia respecto a un medicamento de referencia autorizado en la UE. En conclusión, el CHMP considera que los datos presentados por los TAC no son adecuados para respaldar una relación beneficio/riesgo positiva del medicamento.

Bioequivalencia demostrada frente a un medicamento de referencia de un tercer país para irbesartán/hidroclorotiazida: Para el expediente de autorización de comercialización en la UE de irbesartán/hidroclorotiazida 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg y 300 mg/25 mg, se ha llevado a cabo el siguiente estudio de bioequivalencia: estudio de bioequivalencia para irbesartán/hidroclorotiazida comprimidos recubiertos con película, utilizando concentraciones de 300 mg/25 mg, respecto al producto de referencia en la UE, COAPROVEL 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. Posteriormente, para la presentación del expediente del genérico en Australia (AU) se realizó un estudio de bioequivalencia con irbesartán/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película, de Alembic, respecto al producto de referencia en AU, AVAPRO HCT 300 mg comprimidos recubiertos con película, procedente del mercado australiano.

Sobre la base de los argumentos anteriormente descritos para irbesartán, los TAC afirman que los datos obtenidos en el estudio de AU también son aplicables a la UE. Una vez considerados los argumentos de los TAC, el CHMP confirma su dictamen y concluye que los datos facilitados por los TAC no son adecuados para respaldar una relación beneficio/riesgo positiva del medicamento.

- **Solicitud de reexamen para levetiracetam y dipiridamol:**

Nuevos datos científicos: Los TAC han presentado una solicitud de bioexención para levetiracetam y un nuevo estudio de bioequivalencia para dipiridamol. Los TAC no presentaron dichos datos científicos antes de la adopción del dictamen inicial.

Como establece el artículo 62, apartado (1), párrafo 4 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y el artículo 32, apartado (4), párrafo 3 de la Directiva 2001/83/CE, *«este procedimiento de reexamen solo podrá referirse a elementos del dictamen inicial previamente identificados por el solicitante y basarse únicamente en los datos científicos disponibles en el momento de la adopción del dictamen inicial por parte del Comité»*. Por tanto, estos datos científicos no pueden tenerse en cuenta durante el procedimiento de reexamen.

Inspección positiva e historial de auditorías en el centro de GVK Bio en Hyderabad: Los TAC alegan que, teniendo en cuenta el hecho de que una auditoría sobre BPC realizada por la Agencia Británica de Medicamentos (MHRA) de un estudio realizado en el centro no identificó ningún incumplimiento grave o importante de la BPC, no están justificadas las conclusiones del CHMP de que los estudios realizados en las instalaciones de GVK Bio no son fiables para demostrar la bioequivalencia. Los TAC también señalan que toman nota del dictamen relativo a las auditorías de BPC realizadas por clientes de GVK Bio (que implica que estas auditorías fueron deficientes, ya que no identificaron infracciones graves de la BPC en las instalaciones de GVK Bio). Los TAC alegan que esta generalización solo puede justificarse si se aportan pruebas de que las auditorías individuales no se realizaron conforme a los criterios adecuados, y tales pruebas no se han aportado.

El CHMP reconoce que, durante un largo periodo, se realizaron auditorías por parte de los clientes de GVK Bio en Hyderabad, así como inspecciones por las autoridades competentes, sin que se identificaran

fallos graves. Sin embargo, el CHMP considera que los fallos encontrados por la ANSM en 2014 eran muy serios dada su repercusión sobre la integridad de los estudios.

Los resultados y controles de la integridad de los datos por parte de los TAC se consideraron insuficientes para invalidar los fallos encontrados en la inspección de la ANSM en el centro de GVK Bio sito en Hyderabad.

Por otra parte, las inspecciones de las autoridades reguladoras siguen un procedimiento de muestreo que hace hincapié en partes específicas de una actividad concreta para determinar si se realiza cumpliendo todas las directrices y reglamentos relevantes. Esto significa que un resultado satisfactorio en una inspección particular no puede considerarse una garantía de que todo el proceso se realice conforme a la BPC. Tampoco permite ignorar los fallos encontrados en una inspección previa.

Por último, el CHMP determinó que GVK Bio no ha aportado pruebas que demuestren que el problema estuviese limitado a un periodo determinado, a ensayos clínicos específico o a actividades individuales y clínicas concretas. El CHMP, por consiguiente, concluyó que todos los estudios de bioequivalencia con actividades clínicas realizadas en el centro de GVK Bio de Hyderabad, India, desde que GVK Bio comenzó sus actividades en 2004, se consideran poco fiables para respaldar la relación beneficio/riesgo de los medicamentos relacionados.

El CHMP, por lo tanto, confirma que no cabe excluir, más allá de toda duda razonable, que las infracciones graves de la BPC en el centro no hayan afectado a la integridad de los datos científicos de otros estudios de bioequivalencia realizados en el centro y, en consecuencia, que dichos estudios siguen sin ser fiables. El CHMP considera que estos estudios no pueden utilizarse para determinar la bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE ni, por lo tanto, para respaldar una autorización de comercialización del medicamento genérico.

- **Solicitud de reexamen para nebivolol de Neo-Balkanika:**

El TAC afirmó que no había recibido la notificación oficial de la inclusión del producto en el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31. Por tanto, se tuvo en cuenta la información presentada en el momento del reexamen, a fin de garantizar el derecho de defensa de la empresa.

Neo-Balkanika presentó el estudio de bioequivalencia (PK-05-035) que ya se había presentado durante el procedimiento de arbitraje para respaldar las autorizaciones de comercialización de nebivolol 5 mg comprimidos, con la misma composición cualitativa y cuantitativa y los mismos fabricantes. El CHMP ya había evaluado ese estudio y había llegado a la conclusión de que podía considerarse aceptable para demostrar la bioequivalencia y que la relación beneficio/riesgo para las respectivas autorizaciones de comercialización podía considerarse positiva.

En resumen, se confirma la bioequivalencia con un medicamento de referencia autorizado en la UE y, por lo tanto, se puede concluir que la relación beneficio/riesgo para nebivolol de Neo-Balkanika es positiva.

- **Solicitud de reexamen para nebivolol de Genericon Pharma Austria**

En el transcurso de este reexamen, el TAC ha presentado un estudio de bioequivalencia para nebivolol. El TAC no ejerció su derecho a presentar los datos científicos arriba mencionados para su evaluación antes de la adopción del dictamen inicial.

Como establece el artículo 62, apartado (1), párrafo 4 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y el artículo 32, apartado (4), párrafo 3 de la Directiva 2001/83/CE, *«este procedimiento de reexamen solo podrá referirse a elementos del dictamen inicial previamente identificados por el solicitante y basarse únicamente en los datos científicos disponibles en el momento de la adopción del dictamen inicial por*

parte del Comité». Por tanto, estos datos científicos no pueden tenerse en cuenta durante el procedimiento de reexamen.

- **Conclusiones generales del procedimiento de reexamen**

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles, incluida la información presentada durante el procedimiento de evaluación inicial y los motivos detallados para el reexamen expuestos por los TAC, el CHMP:

- Concluyó que la relación beneficio/riesgo para nebivolol de Neo-Balkanika es positiva, por lo que este producto se ha incluido en la lista de medicamentos para los que se recomienda mantener la autorización de comercialización.
- Confirmó su recomendación previa de suspender las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los cuales no se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos concernidos por el procedimiento de GVK Bio.
- El Comité ha revisado todos los datos disponibles y la información facilitada por los TAC, así como la información presentada por GVK Bio.
- El Comité ha tenido en cuenta los motivos para el reexamen presentados los TAC por escrito.
- El Comité ha llegado a la conclusión, conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, de que la información de apoyo a la autorización de comercialización es incorrecta y que la relación beneficio/riesgo no es positiva en el caso de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para los cuales no se presentaron datos de bioequivalencia o justificación, o el CHMP los consideró insuficientes para demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (Anexo IB).
- El Comité ha llegado a la conclusión, respecto a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos del Anexo IA que contienen bendroflumetiazida, bosentán, fexofenadina, lansoprazol, levetiracetam, levocetirizina, metoclopramida, nebivolol y venlafaxina, que la relación beneficio/riesgo es positiva en las indicaciones aprobadas.

Por tanto, conforme a los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda:

- a. Suspender las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los cuales no se presentaron datos de bioequivalencia o justificación, o el CHMP los consideró insuficientes para demostrar la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (Anexo IB), dado que la información de apoyo a la autorización de comercialización es incorrecta y que la relación beneficio/riesgo no es positiva conforme al artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

La condición para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización, si es aplicable, se describe en el Anexo III.

El CHMP, por tanto, recomienda consensuadamente la suspensión de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos contemplados en el Anexo IB.

Los Estados miembros pueden considerar algunos de estos medicamento como de vital importancia si creen que existen posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si es el caso, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse.

Si, conforme a estos criterios, las correspondientes autoridades nacionales competentes de los Estados miembros consideran el medicamento de vital importancia, la suspensión de las autorizaciones de comercialización concernidas puede aplazarse durante el periodo en el cual el medicamento se considere de vital importancia. El aplazamiento no puede superar los 24 meses a partir de la decisión de la Comisión. Si, en cualquier momento de dicho periodo, un Estado miembro deja de considerar el medicamento de vital importancia, se aplicará la suspensión de las autorizaciones de comercialización concernidas.

Para aquellos medicamentos considerados de vital importancia por los Estados miembros, los TAC deben presentar un estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE en los 12 meses posteriores a la decisión de la Comisión.

- b. Mantener las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los cuales se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (Anexo IA), dado que la relación beneficio/riesgo en el caso de tales autorizaciones de comercialización es positiva.